



Rafael Tojo González

Tesis Doctoral

**DESARROLLO DE UN TEST
DE ALIENTO PARA EL
ESTUDIO DEL PROCESO DE
ACOMODACIÓN GÁSTRICA**

Departamento de Medicina
Facultad de Medicina y Odontología

Santiago de Compostela, 2009

Dr. Dn. J. Enrique Domínguez Muñoz, Profesor Asociado del Departamento de Medicina, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Santiago de Compostela, certifica que:

Dn. Rafael Tojo González, Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Santiago de Compostela, ha realizado bajo mi dirección y supervisión la presente tesis doctoral, titulada **“Desarrollo de un test de aliento para el estudio del proceso de acomodación gástrica”**, que reúne todas las condiciones para optar al grado de Doctor en Medicina, y autoriza su presentación para que sea juzgada por el tribunal correspondiente.

Para que así conste, firmo la presente en Santiago de Compostela, a ocho de junio de dos mil nueve.

Fdo. Dr. Dn. J. Enrique Domínguez Muñoz

Agradecimientos:

Al Dr. Enrique Domínguez Muñoz, de la Universidad de Santiago.

Al personal de la Fundación para la Investigación en Enfermedades del Aparato Digestivo.

A los estudiantes que han participado en el estudio.

Al Dr. Eduardo Fonseca, de la Universidad de Oviedo.

Al Dr. Lukas Van Oudenhove, de la *Katholieke Universiteit*, Lovaina.

A la Dra. Monika Kwiatek, de la *Northwestern University*, Chicago.

Al Prof. Rafael Tojo Sierra, de la Universidad de Santiago.

A mi familia

Índice de contenidos

INTRODUCCIÓN	1
CONSIDERACIONES TRANSLACIONALES. EL EJE CEREBRO-ENTERAL	1
FISIOLOGÍA DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	6
CONCEPTO	6
ARCO REFLEJO	9
MODULACIÓN	15
FISIOPATOLOGÍA DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	22
ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL	22
ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO	44
TÉCNICAS DE ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	51
BAROSTATO GÁSTRICO	51
TOMOGRFÍA COMPUTERIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO (SPECT)	57
RESONANCIA NUCLEAR MAGNÉTICA	61
ULTRASONOGRAFÍA	62
TEST DE SACIEDAD	64
TÉCNICAS DE ESTUDIO DEL VACIADO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS	69
RADIOESCINTIGRAFÍA	69
TEST DE ALIENTO	71
JUSTIFICACIÓN	83
OBJETIVOS	85
SUJETOS Y MÉTODOS	87
DISEÑO EXPERIMENTAL	87
SUJETOS. VOLUNTARIOS SANOS. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN	88

MÉTODOS	91
PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL	91
PROCEDIMIENTO DEL TEST DE ALIENTO DE VACIADO GÁSTRICO	92
DISEÑO DE UN TEST DE ALIENTO PARA EL ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	97
CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO	98
CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	103
CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS DIGESTIVOS	105
ANÁLISIS DE DATOS	106
CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL	109
ASPECTOS ÉTICOS	109
RESULTADOS	111
CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	111
PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO	114
EN FUNCIÓN DE LA COMIDA DE PRUEBA	114
EN FUNCIÓN DEL SEXO	128
EN FUNCIÓN DE LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL	131
RELACIÓN DE LOS PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO ENTRE COMIDAS DE PRUEBA	136
VALORES DE REFERENCIA	142
TIEMPO MEDIO DE VACIADO GÁSTRICO	142
TIEMPO DE FASE LAG	147
COEFICIENTE DE VACIADO GÁSTRICO	148
SÍNTOMAS DIGESTIVOS	153
RELACIÓN CON LA COMIDA DE PRUEBA	153
RELACIÓN CON LOS PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO	157

DISCUSIÓN	159
BASES FISIOLÓGICAS DEL TEST DE ALIENTO PARA EL ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	160
INNOVACIONES DEL TEST DE ALIENTO. LÍNEAS DE DESARROLLO FUTURO	163
PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS	168
TIEMPO MEDIO DE VACIADO GÁSTRICO	168
TIEMPO DE FASE LAG	174
COEFICIENTE DE VACIADO GÁSTRICO	178
SÍNTOMAS DIGESTIVOS	179
DOLOR EPIGÁSTRICO	180
NÁUSEAS	181
DISTENSIÓN ABDOMINAL SUPERIOR	181
PLENITUD POSTPRANDIAL	181
SACIEDAD PRECOZ	185
CONCLUSIONES	189
BIBLIOGRAFÍA	193
ANEXOS	211
ANEXO 1: CURVAS PDR(T)	211
ANEXO 2: RESUMEN DE DATOS	241

Índice de figuras

FIGURA 1: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LAS CONEXIONES NEURALES ENTRE EL SISTEMA NERVIOSO ENTERAL Y EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	4
FIGURA 2: VISIÓN GENERAL DEL EJE CEREBRO-ENTERAL	4
FIGURA 3: SEÑALES AFERENTES EN EL EJE CEREBRO-ENTERAL: NEURALES, ENDOCRINAS, E INMUNOLÓGICAS.	5
FIGURA 4: PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA MEDIANTE BAROSTATO	6
FIGURA 5: ESTUDIOS PIONERO DE <i>CANNON</i> EN 1911. “RELAJACIÓN RECEPTIVA”	7
FIGURA 6: ARCO REFLEJO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	9
FIGURA 7: RESPUESTA DE LOS MECANORRECEPTORES DE ELONGACIÓN EN MODELOS EXPERIMENTALES	10
FIGURA 8: RESPUESTA DE LOS MECANORRECEPTORES DE ELONGTACIÓN EN MODELOS EXPERIMENTALES	10
FIGURA 9: REPRESENTACIÓN ESQUEMÁTICA DE LOS MECANORRECEPTORES GÁSTRICOS	11
FIGURA 10: NEURONAS AFERENTES EN EL TRACTO DIGESTIVO	12
FIGURA 11: MECANISMO DE ACTIVACIÓN DE LAS IPANs MECANOSENSITIVAS	13
FIGURA 12: VÍA SEROTONÉRGICA EN EL SISTEMA NERVIOSO ENTERAL	14
FIGURA 13: PAPEL DEL ÓXIDO NÍTRICO EN EL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	15
FIGURA 14: RELAJACIÓN REFLEJA DEL ESTÓMAGO PROXIMAL CON LA PERFUSIÓN DUODENAL DE LÍPIDOS	16
FIGURA 15: RELAJACIÓN REFLEJA DEL ESTÓMAGO PROXIMAL CON LA DISTENSIÓN DEL ESTÓMAGO DISTAL	16
FIGURA 16: EFECTOS DEL GLP-1 SOBRE EL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	17
FIGURA 17: MODULACIÓN DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA POR LOS NUTRIENTES INGERIDOS	18
FIGURA 18: MODULACIÓN DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA POR LOS NUTRIENTES INGERIDOS	19
FIGURA 19: SISTEMA MOTOR EMOCIONAL	20
FIGURA 20: MODULACIÓN DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA POR LOS OPIOIDES ENDÓGENOS	21
FIGURA 21: MODULACIÓN DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA POR LA ANSIEDAD EXPERIMENTALMENTE INDUCIDA	21
FIGURA 22: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL	23

FIGURA 23: ACOMODACIÓN GÁSTRICA ALTERADA EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL. ESTUDIO MEDIANTE SPECT	24
FIGURA 24: ACOMODACIÓN GÁSTRICA ALTERADA EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL. ESTUDIO MEDIANTE ECOGRAFÍA	24
FIGURA 25: SPECT. DISMINUCIÓN DEL VOLUMEN GÁSTRICO TOTAL EN DISPEPSIA FUNCIONAL	25
FIGURA 26: BAROSTATO. DISMINUCIÓN DE LA ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN DISPEPSIA FUNCIONAL	25
FIGURA 27: ACOMODACIÓN GÁSTRICA ALTERADA EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL. ESTUDIO MEDIANTE BAROSTATO GÁSTRICO	26
FIGURA 28: ACOMODACIÓN GÁSTRICA ALTERADA EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL. EFECTO DE LA DISTENSIÓN GÁSTRICA Y PERFUSIÓN DE NUTRIENTES	26
FIGURA 29: CURVAS PRESIÓN-VOLUMEN EN ESTÓMAGO PROXIMAL Y DISTAL	27
FIGURA 30: UMBRALES DE PERCEPCIÓN Y DISCONFORT CON LA DISTENSIÓN DEL ESTÓMAGO PROXIMAL Y DISTAL	27
FIGURA 31: MECANORRECEPTORES DEL ESTÓMAGO PROXIMAL	28
FIGURA 32: PERFIL SINTOMÁTICO EN PACIENTES CON DISPEPSIA FUNCIONAL Y ACOMODACIÓN GÁSTRICA NORMAL Y ALTERADA	29
FIGURA 33: PERFIL SINTOMÁTICO EN PACIENTES CON DISPEPSIA FUNCIONAL Y ACOMODACIÓN GÁSTRICA NORMAL Y ALTERADA	30
FIGURA 34: MECANISMO FISIOPATOLÓGICO Y SÍNTOMA PREDOMINANTE EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL	30
FIGURA 35: ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL POSTINFECCIOSA	32
FIGURA 36: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL POSTINFECCIOSA	32
FIGURA 37: ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN SUJETOS SANOS CON ANSIEDAD EXPERIMENTALMENTE INDUCIDA	33
FIGURA 38: MECANISMO DE ACCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO	34
FIGURA 39: ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN VOLUNTARIOS SANOS. EFECTO DEL SILDENAFIL	35
FIGURA 40: ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN VOLUNTARIOS SANOS. EFECTO DE LA PAROXETINA	37
FIGURA 41: ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN VOLUNTARIOS SANOS. EFECTO DE LA CISAPRIDA	38
FIGURA 42: ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN VOLUNTARIOS SANOS. EFECTO DEL TEGASEROD	39
FIGURA 43: ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN DISPEPSIA FUNCIONAL. EFECTO DEL SUMATRIPTÁN	40
FIGURA 44: NEUROTRANSMISIÓN EXCITATORIA E INHIBITORIA EN EL SISTEMA NERVIOSO ENTERAL	41
FIGURA 45: ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN VOLUNTARIOS SANOS. EFECTO DE LA CLONIDINA	42

FIGURA 46: LA UNIÓN GASTROESOFÁGICA	44
FIGURA 47: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS DE LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO	46
FIGURA 48: CONTROL NEURAL DEL ESFÍNTER ESOFÁGICO INFERIOR	48
FIGURA 49: ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO	49
FIGURA 50: ACOMODACIÓN GÁSTRICA EN LA ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO	50
FIGURA 51: TÉCNICA DE BAROSTATO GÁSTRICO	52
FIGURA 52: ACTIVIDAD MOTORA ANTRO-DUODENAL DURANTE EL ESTUDIO CON BAROSTATO	53
FIGURA 53: ÁREA DEL ESTÓMAGO DISTAL DURANTE EL ESTUDIO CON BAROSTATO	54
FIGURA 54: DISTRIBUCIÓN INTRAGÁSTRICA DE LA COMIDA DE PRUEBA CON Y SIN BAROSTATO	55
FIGURA 55: ACOMODACIÓN GÁSTRICA MEDIANTE BAROSTATO. PATRONES DE RESPUESTA	56
FIGURA 56: GRÁFICAS DE <i>BLAND-ALTMAN</i> . VARIABILIDAD INTERINDIVIDUAL EN LA TÉCNICA DE BAROSTATO GÁSTRICO	57
FIGURA 57: ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA MEDIANTE SPECT	58
FIGURA 58: ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA MEDIANTE SPECT	59
FIGURA 59: VOLUMEN GÁSTRICO PROXIMAL MEDIANTE BAROSTATO Y SPECT	60
FIGURA 60: ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA MEDIANTE RNM	62
FIGURA 61: ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA MEDIANTE ECOGRAFÍA 2D	63
FIGURA 62: ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA MEDIANTE ECOGRAFÍA 3D	63
FIGURA 63: ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA MEDIANTE TEST DE SACIEDAD	65
FIGURA 64: ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA MEDIANTE TEST DE SACIEDAD	65
FIGURA 65: RELACIÓN ENTRE LOS TEST DE SACIEDAD LENTO Y RÁPIDO EN EL ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	66
FIGURA 66: RELACIÓN ENTRE EL TEST DE SACIEDAD LENTO Y EL SPECT EN EL ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	67
FIGURA 67: NATURALEZA BIFÁSICA DEL VACIADO GÁSTRICO	69
FIGURA 68: ESTUDIO DEL VACIADO GÁSTRICO MEDIANTE RADIOESCINTIGRAFÍA	70
FIGURA 69: ESTUDIO DEL VACIADO GÁSTRICO MEDIANTE RADIOESCINTIGRAFÍA	71
FIGURA 70: ABUNDANCIA ISOTÓPICA DE ^{13}C EN LA NATURALEZA	72

FIGURA 71: CURVA PDR(T) DE VACIADO GÁSTRICO DE UNA COMIDA LÍQUIDA DE PRUEBA	76
FIGURA 72: PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO. ÁREA BAJO LA CURVA PDR(T)	77
FIGURA 73: RELACIÓN ENTRE LA RADIOESCINTIGRAFÍA Y EL TEST DE ALIENTO EN EL ESTUDIO DEL VACIADO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS	79
FIGURA 74: TIEMPO DE ABSORCIÓN Y METABOLISMO DEL ^{13}C -ACETATO SÓDICO	80
FIGURA 75: RELACIÓN ENTRE LA RADIOESCINTIGRAFÍA Y EL TEST DE ALIENTO EN EL ESTUDIO DEL VACIADO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS	81
FIGURA 76: CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS	102
FIGURA 77: DETERMINACIÓN DE LOS VALORES ATÍPICOS DE UNA DISTRIBUCIÓN MEDIANTE EL MÉTODO DE LAS BISAGRAS DE <i>TUKEY</i>	108

Índice de tablas

TABLA 1: EVENTOS MOTORES TRAS LA INGESTA	8
TABLA 2: ENSAYOS TERAPÉUTICOS EN ACOMODACIÓN GÁSTRICA Y DISPEPSIA FUNCIONAL	43
TABLA 3: SÍNTOMAS DE ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESTOFÁGICO	45
TABLA 4: COMPARACIÓN ENTRE SPECT Y BAROSTATO EN EL ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	61
TABLA 5: TÉCNICAS DE ESTUDIO DEL PROCESO DE ACOMODACIÓN GÁSTRICA	68
TABLA 6: ENRIQUECIMIENTO ISOTÓPICO DE ^{13}C EN ALIMENTOS COMUNES	74
TABLA 7: FUNCIONES DE AJUSTE A LA CURVA $\text{PDR}(\text{T})$ DE GHOOS Y MAES. FÓRMULAS DE CÁLCULO DE LOS PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO	77
TABLA 8: PLAN DE TRABAJO	88
TABLA 9: CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y RETIRADA DEL ESTUDIO	89
TABLA 10: CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL DE LA OMS DEL ESTADO NUTRICIONAL	91
TABLA 11: COMPOSICIÓN DEL PREPARADO ESTANDARIZADO CLINUTREN I.5®	92
TABLA 12: PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL ^{13}C -ACETATO SÓDICO	94
TABLA 13: CARACTERÍSTICAS DE LAS COMIDAS DE PRUEBA EMPLEADAS	95
TABLA 14: DIETA RESTRICTIVA EN VEGETALES C_4 Y POBRE EN VEGETALES C_3	96
TABLA 15: PROCESADO MATEMÁTICO DEL $\text{D}^{13}\text{CPDB}(\text{T})$	99
TABLA 16: ESPECIFICACIONES DEL MODELO DE AJUSTE DE LAS FUNCIONES EMPÍRICA E INTEGRAL A LA FUNCIÓN $\text{PDR}(\text{T})$ MEDIANTE REGRESIÓN NO LINEAL	100
TABLA 17: FÓRMULAS <i>BARDEN</i> DE CÁLCULO DE PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO DE LÍQUIDOS	101
TABLA 18: PORCENTAJE DE CAMBIO DE LOS PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO	105
TABLA 19: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DEL SEXO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL	112
TABLA 20: CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DEL SEXO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL	113
TABLA 21: PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO EN FUNCIÓN DE LA COMIDA DE PRUEBA	114
TABLA 22: PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO EN FUNCIÓN DEL SEXO	128
TABLA 23: CORRELACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO Y LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL	131

TABLA 24: CORRELACIONES ENTRE LOS PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO Y LOS PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y DE COMPOSICIÓN CORPORAL	132
TABLA 25: PARÁMETROS DE VACIADO GÁSTRICO EN FUNCIÓN DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL	133
TABLA 26: $D^0T_{1/2}$ GLOBAL Y EN FUNCIÓN DEL SEXO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL	138
TABLA 27: $D^0T_{1/2}$ GLOBAL Y EN FUNCIÓN DEL SEXO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL	140
TABLA 28: $D^0T_{1/2}$ GLOBAL Y EN FUNCIÓN DEL SEXO E ÍNDICE DE MASA CORPORAL	141
TABLA 29: VALORES DE REFERENCIA PARA EL $T_{1/2}$	143
TABLA 30: VALORES DE REFERENCIA PARA EL $D^0T_{1/2}$	145
TABLA 31: VALORES DE REFERENCIA PARA EL T_{LAG}	148
TABLA 32: VALORES DE REFERENCIA PARA EL GEC	150
TABLA 33: VALORES DE REFERENCIA PARA EL D^0GEC	152
TABLA 34: DATOS DEL SUJETO 1	241
TABLA 35: DATOS DEL SUJETO 2	242
TABLA 36: DATOS DEL SUJETO 3	243
TABLA 37: DATOS DEL SUJETO 4	244
TABLA 38: DATOS DEL SUJETO 5	245
TABLA 39: DATOS DEL SUJETO 6	246
TABLA 40: DATOS DEL SUJETO 7	247
TABLA 41: DATOS DEL SUJETO 8	248
TABLA 42: DATOS DEL SUJETO 9	249
TABLA 43: DATOS DEL SUJETO 10	250
TABLA 44: DATOS DEL SUJETO 11	251
TABLA 45: DATOS DEL SUJETO 12	252
TABLA 46: DATOS DEL SUJETO 13	253
TABLA 47: DATOS DEL SUJETO 14	254
TABLA 48: DATOS DEL SUJETO 15	255

Índice de gráficas

GRÁFICA 1: FUNCIÓN $PDR(T)$ Y FUNCIONES DE AJUSTE PARA LA COMIDA DE PRUEBA DE 200 ML-300 KCal-1.5 KCal/ML	102
GRÁFICA 2: $D^{13}CPDB(T)_2$ OBTENDIO MEDIANTE CORRECCIÓN DEL EFECTO ARRASTRE DEL $D^{13}CPDB(T)_1$	104
GRÁFICA 3: MODELO DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE $T_{1/2}$ FRENTE A T_{LAG} Y GEC PARA LA COMIDA DE PRUEBA DE 200 ML-300 KCal-1.5 KCal/ML	115
GRÁFICA 4: MODELO DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE $T_{1/2}$ FRENTE A T_{LAG} Y GEC PARA LA COMIDA DE PRUEBA DE 400 ML-300 KCal-1 KCal/ML	115
GRÁFICA 5: MODELO DE REGRESION LINEAL SIMPLE $T_{1/2}$ FRENTE A T_{LAG} Y GEC PARA LA COMIDA DE PRUEBA DE 600 ML-300 KCal-0.5 KCal/ML	116
GRÁFICA 6: MODELO DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE $T_{1/2}$ FRENTE A T_{LAG} Y GEC PARA LA COMIDA DE PRUEBA DE 800 ML-300 KCal-0.37 KCal/ML	117
GRÁFICA 7: HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DE LA VARIABLE $T_{1/2}$ EN CADA COMIDA DE PRUEBA	118
GRÁFICA 8: $T_{1/2}$ SEGÚN LA COMIDA DE PRUEBA ADMINISTRADA	119
GRÁFICA 9: MODELO DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE $T_{1/2}$ EXPLICADO POR EL VOLUMEN DE LA COMIDA DE PRUEBA	120
GRÁFICA 10: MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA $T_{1/2}$ EXPLICADO POR LA DENSIDAD CALÓRICA DE LA COMIDA DE PRUEBA	121
GRÁFICA 11: HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DE LA VARIABLE T_{LAG} EN CADA COMIDA DE PRUEBA	122
GRÁFICA 12: T_{LAG} SEGÚN LA COMIDA DE PRUEBA ADMINISTRADA	123
GRÁFICA 13: MODELO DE REGRESIÓN POLINÓMICA DEL T_{LAG} EXPLICADO POR EL VOLUMEN DE LA COMIDA DE PRUEBA	124
GRÁFICA 14: MODELO DE REGRESIÓN POLINÓMICA DEL T_{LAG} EXPLICADO POR EL VOLUMEN DE LA COMIDA DE PRUEBA	125
GRÁFICA 15: HISTOGRAMA DE FRECUENCIAS DE LA VARIABLE GEC EN CADA COMIDA DE PRUEBA	126
GRÁFICA 16: GEC SEGÚN LA COMIDA DE PRUEBA ADMINISTRADA	127
GRÁFICA 17: $T_{1/2}$ SEGÚN LA COMIDA DE PRUEBA Y EL SEXO	129
GRÁFICA 18: T_{LAG} SEGÚN LA COMIDA DE PRUEBA Y EL SEXO	130
GRÁFICA 19: GEC SEÚN LA COMIDA DE PRUEBA Y EL SEXO	130
GRÁFICA 20: $T_{1/2}$ SEGÚN LA COMIDA DE PRUEBA Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL	134

GRÁFICA 21: T_{LAG} SEGÚN LA COMIDA DE PRUEBA Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL	135
GRÁFICA 22: GEC SEGÚN LA COMIDA DE PRUEBA Y EL ÍNDICE DE MASA CORPORAL	135
GRÁFICA 23: MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE $T_{1/2}$ 800, $T_{1/2}$ 400, EXPLICADOS POR EL $T_{1/2}$ 200	136
GRÁFICA 24: MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE $T_{1/2}$ 800 EXPLICADO POR EL $T_{1/2}$ 600, $T_{1/2}$ 400	137
GRÁFICA 25: MODELO DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE $T_{1/2}$ 600 EXPLICADO POR EL $T_{1/2}$ 400	137
GRÁFICA 26: MODELOS DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE T_{LAG} 800, T_{LAG} 600, EXPLICADO POR EL T_{LAG} 200	139
GRÁFICA 27: MODELO DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE T_{LAG} 400 EXPLICADO POR EL T_{LAG} 200	139
GRÁFICA 28: MODELO DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE GEC_{400} EXPLICADO POR EL GEC_{200}	141
GRÁFICA 29: DISTRIBUCIÓN DEL $T_{1/2}$ SEGÚN EL VOLUMEN DE COMIDA DE PRUEBA ADMINISTRADO	142
GRÁFICA 30: VALORES DE REFERENCIA DEL $T_{1/2}$ DE DIFERENTES COMIDAS LÍQUIDAS DE PRUEBA	143
GRÁFICA 31: DISTRIBUCIÓN DEL $D\%T_{1/2}$ ENTRE DIFERENTES COMIDAS DE PRUEBA	144
GRÁFICA 32: VALORES DE REFERENCIAS DEL $D\%T_{1/2}$	146
GRÁFICA 33: DISTRIBUCIÓN DEL T_{LAG} SEGÚN LA COMIDA DE PRUEBA	147
GRÁFICA 34: DISTRIBUCIÓN DEL GEC SEGÚN LA COMIDA DE PRUEBA	149
GRÁFICA 35: VALORES DE REFERENCIA DEL GEC DE DIFERENTES COMIDAS LÍQUIDAS DE PRUEBA	150
GRÁFICA 36: DISTRIBUCIÓN DEL $D\%GEC$ ENTRE DIFERENTES COMIDAS DE PRUEBA	151
GRÁFICA 37: SÍNTOMAS DIGESTIVOS CON LA COMIDA DE 200 ML-300 KCal-1.5 KCal/ML	153
GRÁFICA 38: SÍNTOMAS DIGESTIVOS CON LA COMIDA DE 400 ML-300 KCal-1 KCal/ML	154
GRÁFICA 39: SÍNTOMAS DIGESTIVOS CON LA COMIDA DE 600 ML-300 KCal-0.5 KCal/ML	154
GRÁFICA 40: SÍNTOMAS DIGESTIVOS CON LA COMIDA DE 800 ML-300 KCal-0.37 KCal/ML	155
GRÁFICA 41: INTENSIDAD DE SÍNTOMA PLENITUD POSTPRANDIAL TRAS CADA COMIDA DE PRUEBA	156
GRÁFICA 42: INTENSIDAD DEL SÍNTOMA SACIEDAD PRECOZ TRAS CADA COMIDA DE PRUEBA	156
GRÁFICA 43: RELACIÓN DEL SÍNTOMA PLENITUD POSTPRANDIAL CON EL $T_{1/2}$	157
GRÁFICA 44: RELACIÓN DEL SÍNTOMA SACIEDAD PRECOZ CON EL $T_{1/2}$	158
GRÁFICA 45: SUJETO 1, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	211
GRÁFICA 46: SUJETO 1, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	211
GRÁFICA 47: SUJETO 1, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	212

GRÁFICA 48: SUJETO 1, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	212
GRÁFICA 49: SUJETO 2, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	213
GRÁFICA 50: SUJETO 2, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	213
GRÁFICA 51: SUJETO 2, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	214
GRÁFICA 52: SUJETO 2, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	214
GRÁFICA 53: SUJETO 3, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	215
GRÁFICA 54: SUJETO 3, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	215
GRÁFICA 55: SUJETO 3, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	216
GRÁFICA 56: SUJETO 3, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	216
GRÁFICA 57: SUJETO 4, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	217
GRÁFICA 58: SUJETO 4, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	217
GRÁFICA 59: SUJETO 4, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	218
GRÁFICA 60: SUJETO 4, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	218
GRÁFICA 61: SUJETO 5, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	219
GRÁFICA 62: SUJETO 5, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	219
GRÁFICA 63: SUJETO 5, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	220
GRÁFICA 64: SUJETO 5, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	220
GRÁFICA 65: SUJETO 6, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	221
GRÁFICA 66: SUJETO 6, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	221
GRÁFICA 67: SUJETO 6, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	222
GRÁFICA 68: SUJETO 6, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	222
GRÁFICA 69: SUJETO 7, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	223
GRÁFICA 70: SUJETO 7, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	223
GRÁFICA 71: SUJETO 7, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	224
GRÁFICA 72: SUJETO 7, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	224
GRÁFICA 73: SUJETO 8, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	225
GRÁFICA 74: SUJETO 8, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	225

GRÁFICA 75: SUJETO 8, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	226
GRÁFICA 76: SUJETO 8, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	226
GRÁFICA 77: SUJETO 9, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	227
GRÁFICA 78: SUJETO 9, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	227
GRÁFICA 79: SUJETO 9, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	228
GRÁFICA 80: SUJETO 9, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	228
GRÁFICA 81: SUJETO 10, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	229
GRÁFICA 82: SUJETO 10, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	229
GRÁFICA 83: SUJETO 10, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	230
GRÁFICA 84: SUJETO 10, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	230
GRÁFICA 85: SUJETO 11, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	231
GRÁFICA 86: SUJETO 11, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	231
GRÁFICA 87: SUJETO 11, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	232
GRÁFICA 88: SUJETO 11, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	232
GRÁFICA 89: SUJETO 12, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	233
GRÁFICA 90: SUJETO 12, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	233
GRÁFICA 91: SUJETO 12, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	234
GRÁFICA 92: SUJETO 12, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	234
GRÁFICA 93: SUJETO 13, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	235
GRÁFICA 94: SUJETO 13, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	235
GRÁFICA 95: SUJETO 13, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	236
GRÁFICA 96: SUJETO 13, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	236
GRÁFICA 97: SUJETO 14, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	237
GRÁFICA 98: SUJETO 14, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	237
GRÁFICA 99: SUJETO 14, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	238
GRÁFICA 100: SUJETO 14, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	238
GRÁFICA 101: SUJETO 15, TEST 1. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	239

GRÁFICA 102: SUJETO 15, TEST 2. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	239
GRÁFICA 103: SUJETO 15, TEST 3. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	240
GRÁFICA 104: SUJETO 15, TEST 4. CURVA PDR(T) Y FUNCIONES DE AJUSTE	240

1. Introducción.

Actualmente existen diversos métodos de estudio del proceso de acomodación gástrica, basados en la cuantificación de los cambios de volumen intragástrico postprandial, mediante barostato^{1, 2, 3}, o empleando técnicas de imagen como la ultrasonografía⁴, la tomografía por emisión de fotón único⁵, y la resonancia nuclear magnética^{6, 7}. Además, se ha descrito el máximo volumen y energía consumidos durante el test de saciedad como medida indirecta del proceso de acomodación⁸.

El proceso de acomodación gástrica está estrechamente implicado en la fisiopatología de la dispepsia funcional^{9, 10}. También se ha descrito en relación con la enfermedad por reflujo gastroesofágico^{11, 12}, la gastroparesia diabética¹³, y la dispepsia tras funduplicatura^{14, 15}. La alta incidencia de dispepsia funcional, 10 casos por cada 1000 habitantes-año, y el elevado porcentaje de sujetos que experimentan síntomas dispépticos en la población general¹⁶, han determinado el estudio tanto del proceso de acomodación gástrica como de su modulación farmacológica con fines terapéuticos.

1.1 Consideraciones transnacionales. El eje cerebro-enteral.

El eje cerebro-enteral es una unidad funcional, con transmisiones bidireccionales, entre el sistema nervioso central (SNC), y el sistema digestivo, que regula todas las funciones del mismo, la motilidad, la percepción, la permeabilidad mucosa, la secreción, el flujo sanguíneo y linfático, procesos inflamatorios e inmunes, además del control del balance energético y la ingesta. El eje cerebro-enteral incluye vías neurales, además de mecanismos inmunológicos y endocrinológicos bidireccionales entre el SNC y el sistema digestivo^{17, 18}.

El sistema nervioso enteral (SNE) es una extensa red neural localizada en la pared del tubo digestivo. Está constituido por tres grandes tipos celulares, neuronas, células gliales enterales, y células intersticiales de Cajal. **Las neuronas**

se clasifican, según su función, en tres tipos: neuronas intrínsecas aferentes, interneuronas, ascendentes y descendentes, y motoneuronas, excitatorias e inhibitorias¹⁹. **Las células intersticiales de Cajal (ICC)** fueron descritas, en 1893, como células *neuron-like* interpuestas entre las fibras nerviosas y las fibras musculares²⁰. Las ICC juegan un papel como receptoras de los neurotransmisores de las motoneuronas enterales, excitatorias e inhibitorias, conectándose a las fibras musculares lisas a través de *gap junctions*, eléctricamente conductoras²¹. Las ICC son también responsables de la generación de ondas lentas de despolarización, actuando como marcapasos gástrico²². **Las células gliales enterales**, similares a los astrocitos del SNC, juegan un papel en el metabolismo de los neurotransmisores y la integridad estructural del SNE, la barrera mucosa enteral, y la conexión entre SNE y sistema inmune (SI), dado el potencial de síntesis de citoquinas y presentación de antígenos (figuras 1, 2, 3)²³.

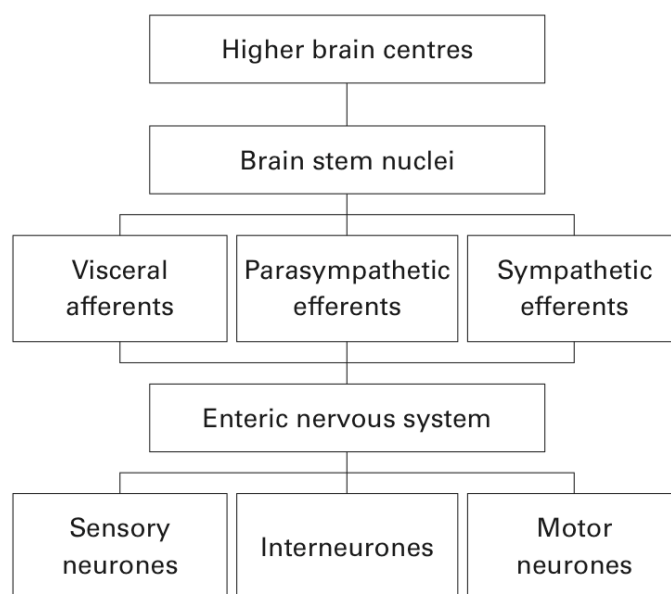


Figura 1: Representación esquemática de las conexiones neurales entre el SNE y el SNC²⁴.

El sistema inmune, a nivel enteral, se encuentra organizado en ganglios linfáticos mesentéricos, agregados linfoides organizados, como las placas de *Peyer*, y tejido linfoide asociado a mucosa (MALT). Aunque cualquier tipo celular es susceptible de ello, se han descrito interacciones neuroinmunes entre los

mastocitos enterales y el SNE, de forma paracrina, permitiendo rápidos cambios funcionales en la mucosa ante la presencia de diversos antígenos en la luz²⁵.

El sistema enteroendocrino se encuentra representado por múltiples subtipos de células enteroendocrinas (EC), múltiples tipos celulares distribuidos a lo largo del tubo digestivo, de forma aislada, además de los múltiples islotes de células endocrinas en el páncreas. Ambos tipos constituyen un único sistema enteroendocrino, como parte del eje cerebro-ental. Las EC están en contacto con la luz, y son sensibles al contenido en macronutrientes de la misma, por lo que aportan información de la mucosa enteral al SNC. Los transmisores liberados por las EC, en respuesta a las condiciones de la luz, a estímulos desde otras EC, neuronas enterales, u hormonas procedentes del SNC, actúan de forma paracrina sobre células mucosas, otras EC, receptores específicos en las neuronas enterales, y neuronas extrínsecas aferentes primarias. El principal transmisor secretado por las EC es la serotonina (5HT)^{26, 27, 28}.

La lámina propia es un rico ambiente en el que los productos de las células inmunológicas, las células enteroendocrinas, y las terminaciones nerviosas eferentes interactúan con los receptores en las terminaciones nerviosas aferentes, y también con las células inmunes y enteroendocrinas. Los productos de las células inmunes sensibilizan las terminaciones nerviosas aferentes, despolarizan neuronas enterales, y estimulan células musculares lisas y epiteliales. Los neurotransmisores actúan sobre las células musculares lisas, las células inmunológicas, el diámetro arteriolar, la permeabilidad vascular, y la secreción. Los productos de secreción de las células enteroendocrinas actúan sobre las terminaciones nerviosas y las células inmunológicas²⁹.

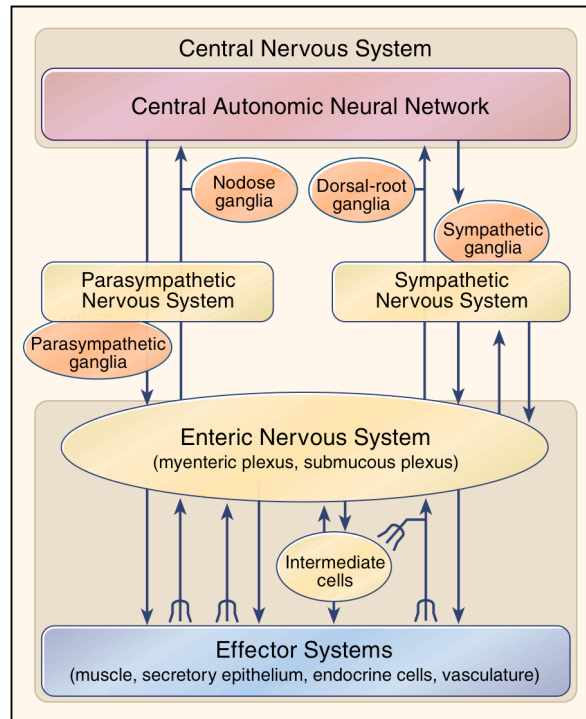


Figura 2: Visión general del eje cerebro-entérico. El SNE se comunica con el SNC a través de la red neural central autónoma (CANN): ganglios simpáticos y parasimpáticos, médula, bulbo raquídeo, sistema límbico, hipotálamo, amígdala, tálamo medial, córtex anterior cingulado, córtex prefrontal y el córtex de asociación parietal. Se trata un complejo sistema neuro-comportamental. Conjuntamente con estas conexiones, el SNE regula la motilidad, la percepción, la permeabilidad y secreción mucosa, el flujo sanguíneo y linfático, y los procesos inflamatorios e inmunológicos. Además, existen conexiones SNC-sistema inmune, y SNC-sistema enteroendocrino¹⁹.

Las señales aferentes en el eje cerebro-entérico son de tres tipos, inmunológicas, endocrinas, y neurales. La mucosa gastrointestinal es la mayor superficie vulnerable que se enfrenta al ambiente exterior, y, al igual que la piel, debe ser considerada un órgano sensorial por sí misma (figura 3)²⁹.

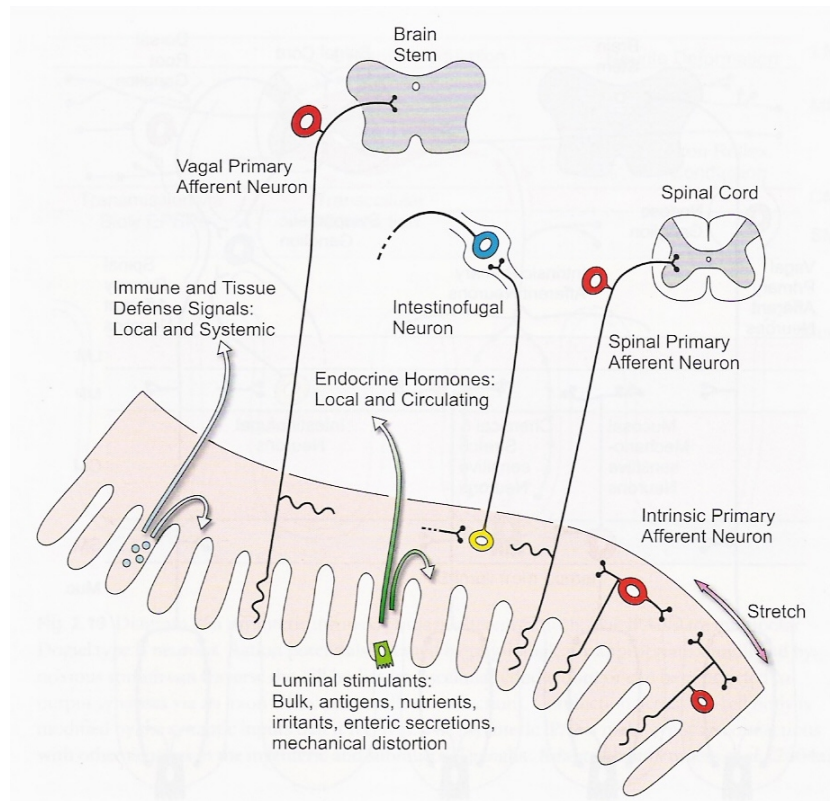


Figura 3: Representación gráfica de las señales aferentes en el eje cerebro-entérico. **1. Inmunológicas:** Conducidas por linfocitos circulantes, activados mediante antígenos presentados desde la luz. Mastocitos y macrófagos liberan sustancias para actuar localmente. **2. Endocrinas:** Conducidas por hormonas liberadas por las células enteroendocrinas, en el epitelio mucoso. Las hormonas actúan localmente y en sitios remotos. **3. Neurales:** Neuronas cuyas dendritas se encuentran en la lamina propia, y en la capa muscular, cuyos cuerpos se encuentran en los ganglios entéricos (neuronas intrínsecas aferentes primarias, IPANs), y en los ganglios vagales y espinales (neuronas extrínsecas aferentes primarias, EPANs)²⁹.

1.2 Fisiología del proceso de acomodación gástrica.

1.2.1 Concepto.

Se denomina proceso de acomodación gástrica a la disminución refleja del tono muscular del estómago proximal, desencadenada por la ingesta de una comida, incrementando así el volumen gástrico proximal, y formado un reservorio para los nutrientes ingeridos, para su posterior procesado en el estómago distal.

Permite así la ingesta de un volumen considerable, sin aumento en la presión intragástrica, ni inducción de síntomas como distensión abdominal, hinchazón, saciedad precoz o vómitos. Se trata de una parte de la secuencia coordinada de eventos motores gastroduodenales que ocurren tras la ingesta. El proceso de acomodación gástrica se refiere al arco reflejo completo, mientras que la relajación muscular del estómago proximal se denomina respuesta de acomodación gástrica (tabla 1, figura 4)^{4, 30, 31}.

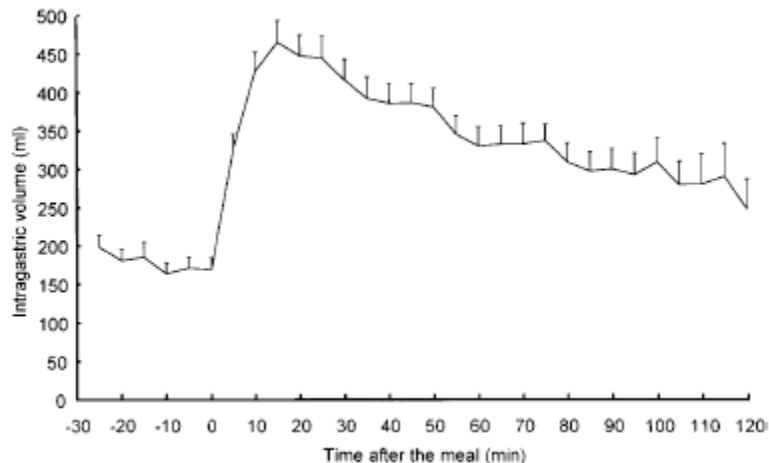


Figura 4: Estudio con barostato gástrico, mostrando el volumen intragástrico medio, a intervalos de 5 minutos, en voluntarios sanos, antes y después de la administración de una comida líquida de prueba (tiempo 0). La ingesta induce un aumento rápido y sostenido del volumen gástrico proximal³⁰.

El proceso de acomodación gástrica se describe por primera vez en 1898, por *Cannon WB*, quien observa, mediante radiología, un aumento del volumen del fundus gástrico cuando el estómago se llena, y una progresiva disminución cuando está más vacío³². En 1911, el mismo autor describe cómo el tono muscular del fundus gástrico disminuye cuando se ingiere una comida, denominando al proceso relajación receptiva (figura 5)³³.

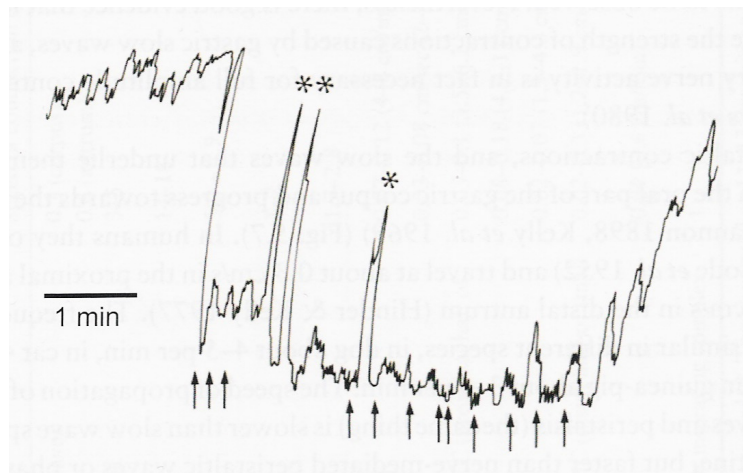


Figura 5: Estudios pioneros de *Cannon WB* en 1911, registrando una disminución en la presión en el fundus gástrico de gato, en respuesta a la ingesta, la relajación receptiva. Las flechas indican degluciones, y los asteriscos, artefactos por el movimiento³³.

Eventos motores gastroduodenales coordinados tras la ingesta			
Fase	Evento principal	Localización anatómica	Función
1	Acomodación gástrica	Estómago proximal: fundus y cuerpo alto.	Reservorio de la comida ingerida.
2	Peristalsis córporeo-antral	Estómago distal: cuerpo y antro gástrico.	Mezclado con las secreciones. Triturado hasta partículas de menor tamaño.
3	Vaciado gástrico	Antro-píloro-duodeno.	Flujo regulado de nutrientes hacia duodeno.
4	Mezclado y propulsión duodenal	Bulbo duodenal.	Mezcla con secreciones bilio-pancreáticas. Propulsión.
5	Complejo motor migratorio (MMC)	Antro-bulbo duodenal-intestino delgado.	Aclaramiento de la luz intestinal y homeostasis de la microflora en el estadio interdigestivo.

Tabla 1: Eventos motores coordinados tras la ingesta¹⁷.

1.2.2 Arco Reflejo.

El proceso de acomodación gástrica tiene lugar de forma refleja, y sin percepción consciente del mismo. La vía aferente del arco reflejo comienza en los mecanorreceptores en la pared gástrica, cuyo estímulo es transmitido por las interneuronas del SNE hacia el nervio vago, y el SNC. La vía eferente sigue también el nervio vago, hacia las interneuronas y motoneuronas del SNE, determinando una respuesta motora inhibitoria, que culmina con la relajación muscular del estómago proximal, también llamada respuesta de acomodación gástrica. El reflejo de acomodación gástrica tiene un componente intrínseco, o enteral, y un componente extrínseco, o vagal. Dado que las vías aferente y eferente se conducen a través del nervio vago, se trata de un reflejo vago-vagal (figura 6)³¹.

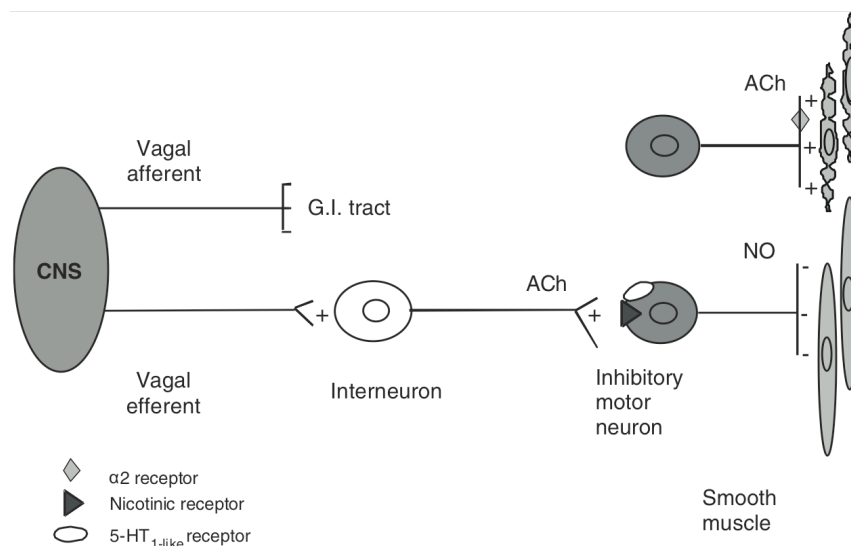


Figura 6: Representación esquemática, en base a estudios en animales y humanos, del arco reflejo de acomodación gástrica. El reflejo se desencadena a nivel gástrico, las vías aferente y eferente siguen el nervio vago, y el componente enteral implica interneuronas y neuronas motoras inhibitorias. ACh: Acetilcolina. NO: Óxido Nítrico⁹.

Desencadenantes: En condiciones fisiológicas, el proceso de acomodación gástrica tiene lugar tras la ingesta de una comida. Se han propuesto los mecanorreceptores del fundus gástrico como desencadenantes del reflejo³¹. En condiciones experimentales, se desencadena una relajación refleja del estómago proximal con la distensión del estómago distal³⁴, y del duodeno³⁵, además de con

la perfusión de nutrientes en el duodeno³⁶. En condiciones *in Vitro*, se desencadena una relajación refleja del estómago proximal con la distensión del mismo³⁷.

Los mecanorreceptores del estómago proximal se han descrito en modelos experimentales. Funcionalmente, se definen mecanorreceptores de tensión de pared, al registrar descargas vagales aferentes en respuesta a la contracción y relajación isovolumétrica en cuerpo gástrico³⁸, y receptores de elongación, al registrar descargas vagales aferentes con los distintos grados de distensión en cuerpo gástrico (figuras 7, 8)³⁹.

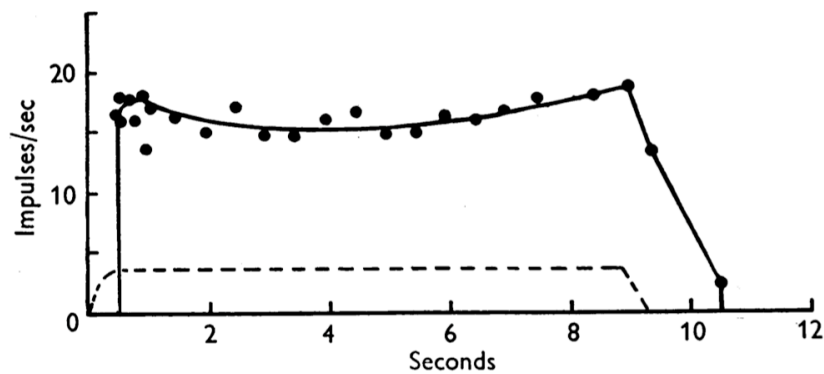


Figura 7: Respuesta de los receptores de elongación (impulsos/segundo), ante la distensión gástrica (línea punteada), en modelos experimentales. Durante los 9 segundos de distensión gástrica se registra actividad de los receptores de elongación, desapareciendo al ceder el estímulo³⁹.

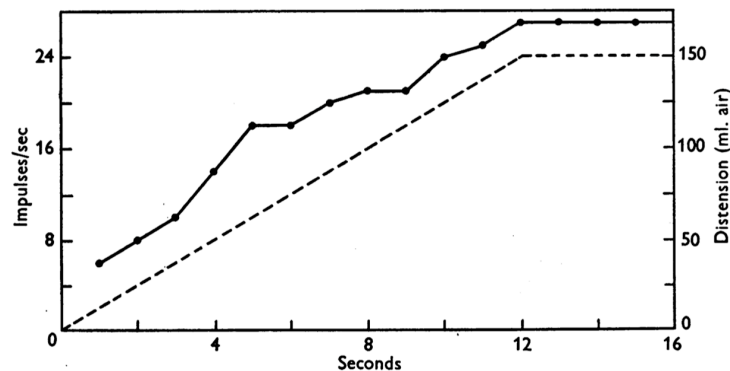


Figura 8: Respuesta de los receptores de elongación (impulsos/segundo), ante la distensión gástrica (línea punteada), en modelos experimentales. A medida que aumenta el volumen intragástrico, se registra un mayor número de impulsos/segundo³⁹.

En base a estos estudios, en humanos se ha propuesto la existencia de mecanorreceptores posicionados en serie y en paralelo con las fibras musculares. Los mecanorreceptores en paralelo, receptores de elongación, se activan en respuesta a la distensión y relajación, y los mecanorreceptores en serie, receptores de tensión, se activan en respuesta al aumento de tensión de pared. La distensión gástrica resulta en una elongación, además de un incremento en la tensión, de la pared gástrica. Por este motivo, se especula con que ambos tipos de mecanorreceptores están implicados en el reflejo de acomodación gástrica (figura 9)⁴⁰.

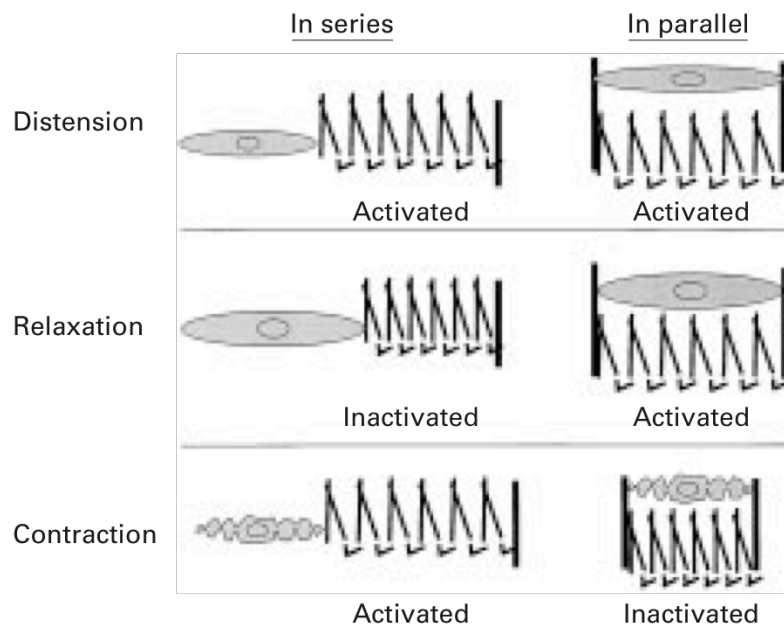


Figura 9: Representación esquemática de los mecanorreceptores gástricos. Los receptores de tensión de pared, en serie, y los receptores de elongación, en paralelo, se activan con la distensión gástrica. Sólo los receptores de elongación, y no los de tensión, se activan durante la relajación gástrica, y sólo los receptores de tensión, y no los de elongación, se activan durante la contracción gástrica⁴⁰.

Histológicamente, se han descrito diversos tipos de mecanorreceptores. Las neuronas vagales extrínsecas aferentes primarias (EPANs), de dos tipos, terminaciones laminares intragagliónicas (IGLEs), y formaciones intramusculares (IMAs), y las neuronas intrínsecas aferentes primarias (IPANs) mecanosensitivas (figuras 10, 11)⁴¹.

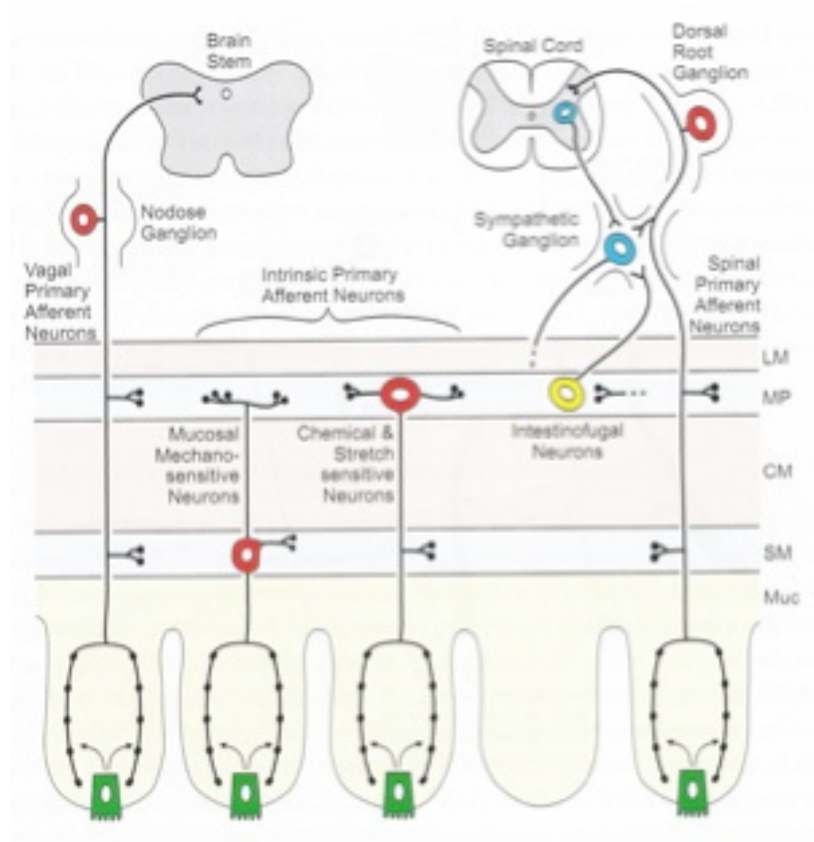


Figura 10: Representación esquemática de los tres tipos de neuronas aferentes en el tracto gastrointestinal. Neuronas Intrínsecas Aferentes Primarias (IPANs): **IPANs mientéricas**, que actúan como mecanorreceptores, mediante dendritas en la capa muscular propia y en la mucosa, detectan cambios químicos en la luz. **IPANs submucosas**, que detectan la distorsión mecánica de la mucosa y los cambios químicos. Neuronas Extrínsecas Aferentes Primarias (EPANs): **EPANs espinales**, con el cuerpo en los ganglios dorsales, y enviando axones a los ganglios simpáticos prevertebrales y a la pared intestinal. **EPANs vagales**, con el cuerpo en los ganglios nodosos y yugulares. **Neuronas intestino-fugales**: parte de la vía aferente de reflejos entero-entéricos²⁹.

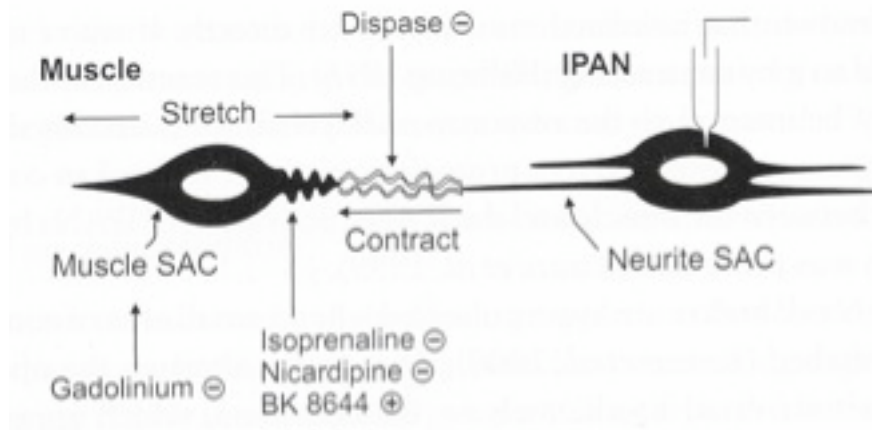


Figura 11: Representación esquemática del mecanismo de activación de las IPANs mecanosensitivas, receptores de elongación. La elongación muscular abre los canales sensibles a elongación (SAC) en la membrana de la fibra muscular (SAC muscular), desencadenando una microcontracción, que distorsiona el tejido conectivo y las dendritas de las IPANs mecanosensitivas, abriendo a su vez los canales sensibles a elongación en la membrana neuronal (SAC neuronal), que desencadena un potencial de acción. **Modulación *in Vitro*:** inhibitoria, mediante gadolinio, que bloquea los SAC musculares, isoprenalina y nicardipina, que inhiben la contracción muscular, y dispasa, que debilita el tejido conectivo, y excitatoria, mediante BK8644, que abre los canales de calcio y determina una contracción muscular⁴².

El nervio vago conduce la vía aferente y eferente del reflejo de acomodación gástrica. En pacientes vagotomizados se describe una menor acomodación gástrica que en controles sanos⁴³. Estudios experimentales muestran, además, una inhibición de la acomodación gástrica con el bloqueo vagal por enfriamiento, y una reversión a la normalidad con el recalentamiento⁴⁴. En pacientes con Diabetes *Mellitus*, asociada a neuropatía periférica, se registra una menor acomodación gástrica, mediante ultrasonografía, que en controles sanos⁴⁵.

Los principales neurotransmisores implicados en el arco reflejo son el óxido nítrico (NO), a nivel de las motoneuronas inhibitorias, con efecto relajante sobre la fibra muscular lisa⁴⁶, y la serotonina (5HT), principalmente en las interneuronas, también en las motoneuronas, y con receptores en la fibra muscular lisa. Existe una vía serotoninérgica en la regulación del reflejo de acomodación gástrica(figura 12)^{47, 48, 49}.

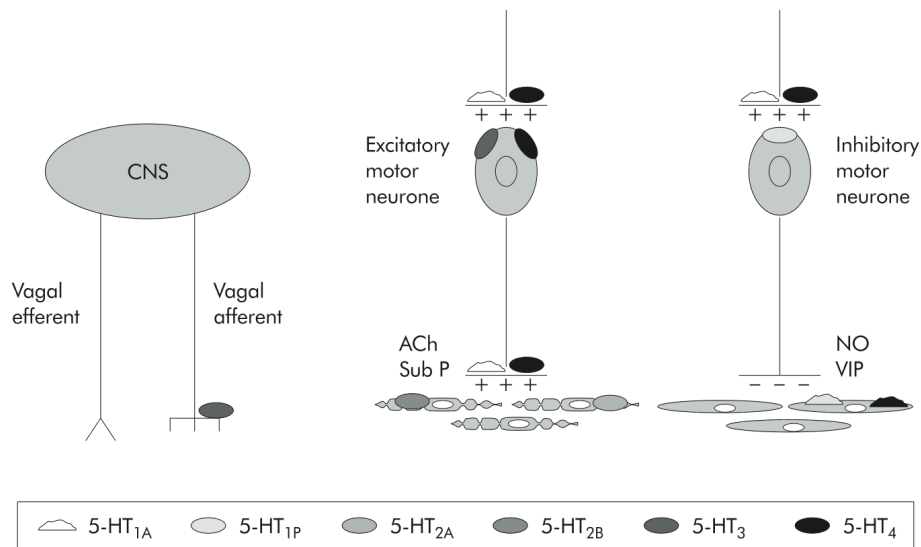


Figura 12: Representación esquemática de la vía serotoninérgica en el SNE, basada en estudios sobre cobaya. En las interneuronas están presentes los receptores 5HT1a y 5HT4. En las motoneuronas inhibitorias que participan en el reflejo de acomodación gástrica están presentes los receptores 5HT1p⁴⁸.

Mediante un estudio experimental, aleatorio, doble ciego, sobre voluntarios sanos, se demuestra el papel del NO en el reflejo de acomodación gástrica. Con la inhibición farmacológica de la NO-sintasa, empleando N-monometil-L-arginina (L-NMMA) en perfusión continua, a dosis de 4 y 8 mg/Kg/hora, la acomodación gástrica, medida mediante barostato, también se ve inhibida, de forma dosis dependiente, frente a placebo, lo que sugiere la presencia de una vía nitrérgica en el reflejo de acomodación gástrica (figura 13)⁵⁰. Por otro lado, el estímulo colinérgico con betanecol y la inhibición adrenérgica con fentolamina, no modifican la respuesta de acomodación gástrica producida por la perfusión duodenal de nutrientes, por ello, el NO se propone como principal neurotransmisor implicado en el reflejo de acomodación gástrica⁴⁴.

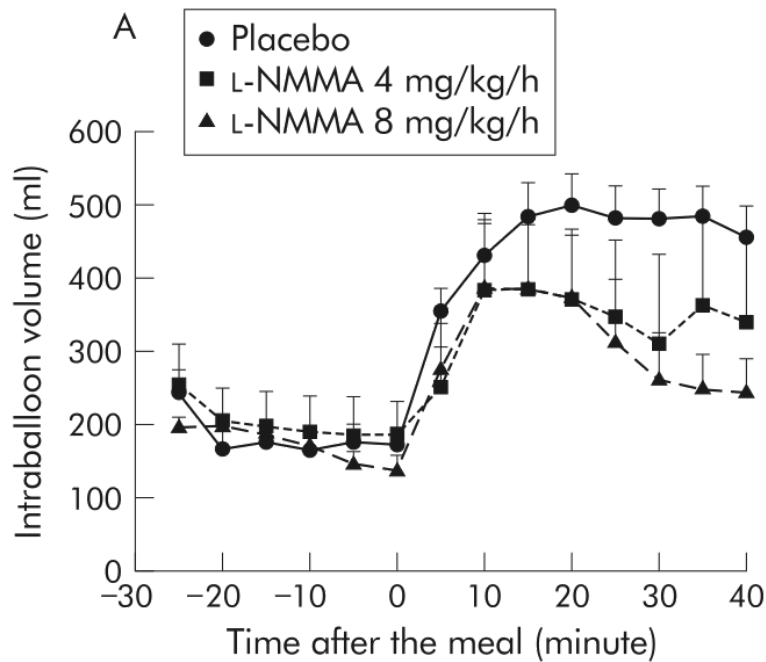


Figura 13: Estudio con barostato gástrico, sobre voluntarios sanos, mostrando el volumen intragástrico medio, a intervalos de 5 minutos, antes y después de la administración de una comida de prueba (tiempo 0). La acomodación gástrica, cuantificada como el incremento medio del volumen gástrico la primera hora tras la ingesta, es menor en el grupo de sujetos con L-NMMA, un inhibidor de la NO-sintasa, en perfusión a 4 y 8 mg/kg/h, con respecto a placebo ($p < 0.05$). Se pone de manifiesto el papel del NO como neurotransmisor en el reflejo de acomodación gástrica⁵⁰.

1.2.3 Modulación.

En condiciones experimentales, se produce una relajación refleja del estómago proximal con la distensión del estómago distal³⁴, y del duodeno³⁵, además de con la perfusión de nutrientes en el duodeno³⁶. Existen, por tanto, reflejos gastro-gástricos y entero-gástricos que modulan el tono muscular del estómago proximal, y por tanto la intensidad de la respuesta de acomodación gástrica (figuras 14, 15)^{34,36}.

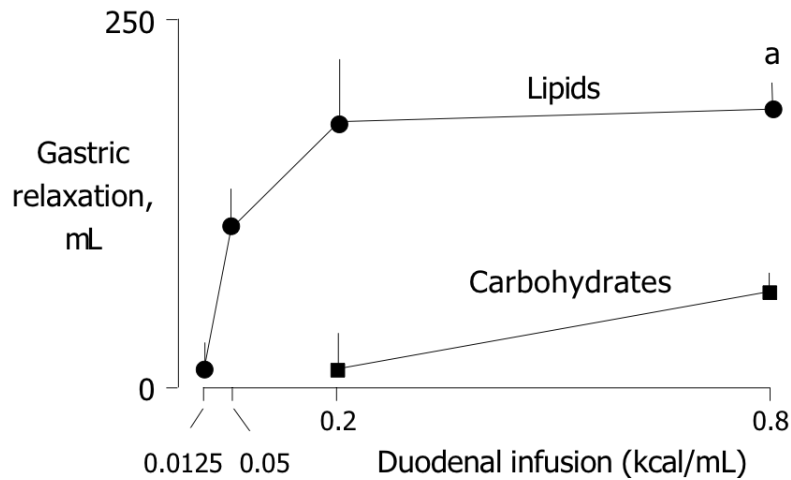


Figura 14: Relajación refleja del estómago proximal con la perfusión duodenal de lípidos y carbohidratos en voluntarios sanos, mostrando la existencia de reflejos intrínsecos duodeno-gástricos que modulan el tono muscular del estómago proximal³⁶.

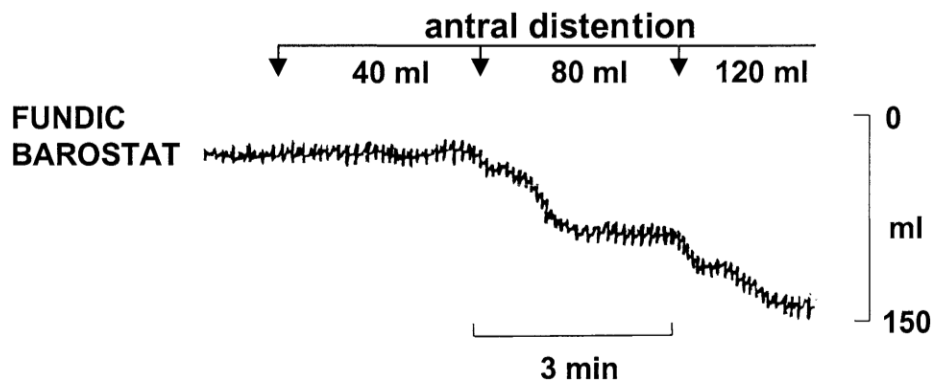


Figura 15: Relajación refleja del estómago proximal, que determina un aumento del volumen, con la distensión del estómago distal en voluntarios sanos, mostrando la existencia de reflejos intrínsecos gastro-gástricos que modulan el tono muscular del estómago proximal³⁴.

La gastrina, secretada por las células G en el antro gástrico, es un ejemplo de conexión entre las células enteroendocrinas digestivas y el SNE, pues, además de estimular la secreción ácida por las células parietales gástricas, juega un papel en la modulación del tono muscular del estómago proximal y en la intensidad de la respuesta de acomodación gástrica. Un estudio sobre voluntarios sanos muestra una mayor respuesta de acomodación gástrica, secundaria a distensión en el estómago proximal, en sujetos con perfusión continua de gastrina, con respecto a placebo⁵¹.

El péptido glucagon-like 1 (GLP-1), secretado por las células L, en el ileon terminal e intestino grueso, en respuesta a la presencia de carbohidratos en la luz⁵², actúa como una incretina, estimulando la liberación de insulina por las células β , e inhibiendo la secreción de glucagón por las células α , tiene un efecto orexígeno a nivel del SNC⁵³, y actúa sobre núcleos de regulación autonómica en el bulbo raquídeo, inhibiendo la actividad vagal⁵⁴. En un reciente estudio experimental, sobre voluntarios sanos, mediante SPECT, se muestra que la administración intravenosa, en bolo lento, de GLP-1, aumenta el volumen intragástrico en ayunas, lo que refleja una disminución del tono muscular con respecto a placebo. Además, se observa una mayor acomodación gástrica en respuesta a la ingesta, cuando se administra GLP-1 y yohimbina, un agonista α_2 adrenérgico, con respecto a placebo. Este estudio pone de manifiesto que tanto el GLP-1, como el sistema nervioso simpático, en el contexto del eje cerebro-enteral, modulan la respuesta de acomodación gástrica a través de la modulación del tono muscular en el estómago proximal (figura 16)⁵⁵.

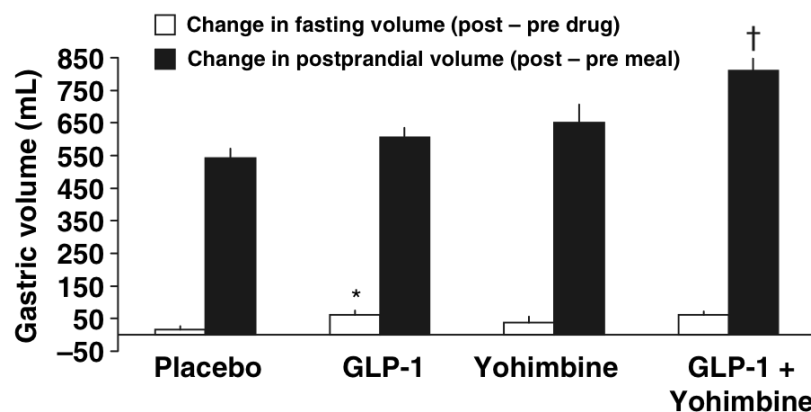


Figura 16: La administración intravenosa de GLP-1 induce una disminución en el tono gástrico, con un aumento del volumen intragástrico ($p < 0.05$). La administración intravenosa de GLP-1 y yohimbina, un agonista α_2 adrenérgico, induce una mayor acomodación gástrica en respuesta a la ingesta, que GLP-1 o yohimbina solos ($p < 0.05$)⁵⁵.

Un reciente estudio sobre voluntarios sanos muestra una inhibición del proceso de acomodación gástrica, estudiado mediante barostato, con la infusión intravenosa de grelina⁵⁶, un péptido secretado por las células enteroendocrinas

X/A, a lo largo del tubo digestivo, con mayor densidad en estómago proximal. La grelina tiene un efecto orexígeno a nivel del SNC⁵⁷, y su patrón de secreción es inverso al de insulina, con incrementos previos a la ingesta, y brucas caídas tras la misma, lo que sugiere un papel en la iniciación de la ingesta en humanos⁵⁸. Estos hallazgos muestran la modulación negativa del proceso de acomodación gástrica por parte de la enterohormona grelina, por lo que la disminución brusca de la grelinemia de forma previa a la ingesta permite que la acomodación gástrica tenga lugar.

Un estudio experimental, mediante resonancia nuclear magnética (RNM), muestra distintos comportamientos en la respuesta de acomodación gástrica ante la sobrecarga de lípidos (Intralipid® 10%, 500 ml, 550Kcal), y sobrecarga de glucosa (Glucosa 20%, 500 ml, 400 kCal), con respecto a un preparado con proteínas e hidratos de carbono (Ensure®, 500 ml, 375Kcal), poniendo de manifiesto una modulación de los lípidos y la glucosa sobre el tono gástrico proximal, que se refleja en un volumen gástrico total excesivamente aumentado de forma persistente tras la sobrecarga de lípidos y de glucosa, con respecto a una comida de prueba más fisiológica (figura 17)⁶.

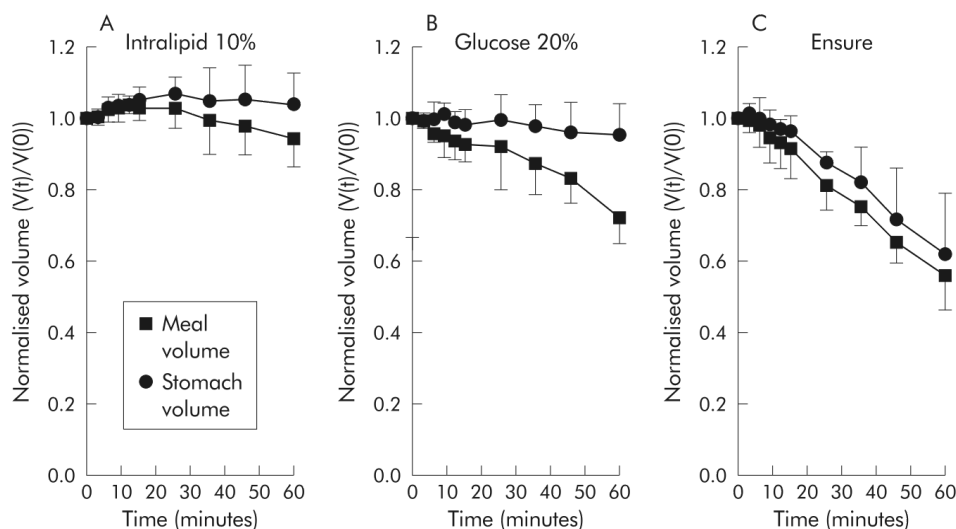


Figura 17: Proceso de acomodación gástrica mediante RNM. La sobrecarga de lípidos y de glucosa determinan un excesivo y persistente aumento en el volumen intragástrico con respecto a una comida de prueba más fisiológica (Ensure®)⁶.

En otro estudio experimental mediante RNM, se emplean comidas de prueba líquidas de la misma densidad calórica (Kcal/ml), de 500 ml 400 kCal 0.8 kCal/ml, y diferentes composiciones de macronutrientes, lípidos, glucosa, y proteínas, observando un mayor incremento del volumen gástrico total postprandial con la comida lipídica. Aunque la comida con glucosa determina un mayor volumen gástrico total, el incremento, que refleja la respuesta de acomodación gástrica, es menor. Los hallazgos de este estudio también ponen de manifiesto la modulación del proceso de acomodación gástrica por los macronutrientes ingeridos (figura 18)⁵⁹.

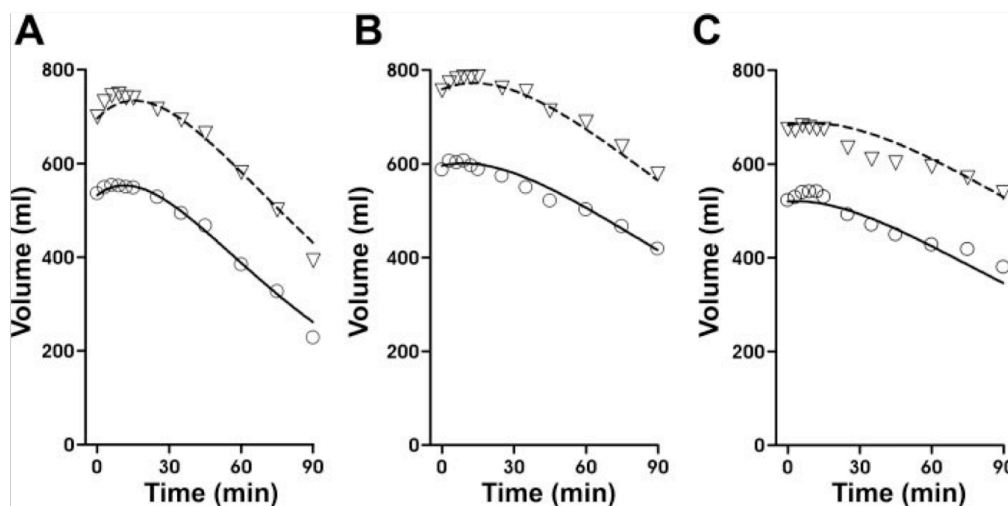


Figura 18: Proceso de acomodación gástrica, mediante RNM, en los 90 minutos tras la ingesta de tres comidas de prueba con la misma densidad calórica (500 ml 400 kCal 0.8 kCal/ml), y diferente composición, fundamentalmente lipídica (A), glucosa (B), proteica (C), mostrando diferentes comportamientos en función de la composición de la comida de prueba⁵⁹.

Existe, por tanto, una modulación de la acomodación gástrica por los propios nutrientes ingeridos. Sin embargo, hay cuestiones importantes que permanecen explicadas de forma incompleta, como son la respuesta de acomodación gástrica ante comidas de diferentes densidades calóricas (Kcal/ml), de diferentes composiciones, y ante diferentes volúmenes de comidas con la misma composición calórica³.

El SNC, a través de la red central neural autonómica (CANN), incluyendo la eferencia simpática y parasimpática, y sus conexiones con el sistema límbico, el hipotálamo, la amígdala, el tálamo medial, el córtex anterior cingulado, el córtex prefrontal y el córtex de asociación parietal, denominado en su conjunto sistema motor emocional (SME)¹⁹, regula la emocionalidad, el comportamiento atento a la presencia de síntomas, o hipervigilancia, la nocicepción, y las eferencias sobre el SNE, por lo que el proceso de acomodación gástrica también es susceptible de encontrarse modulado por el SME (figura 19)²¹.

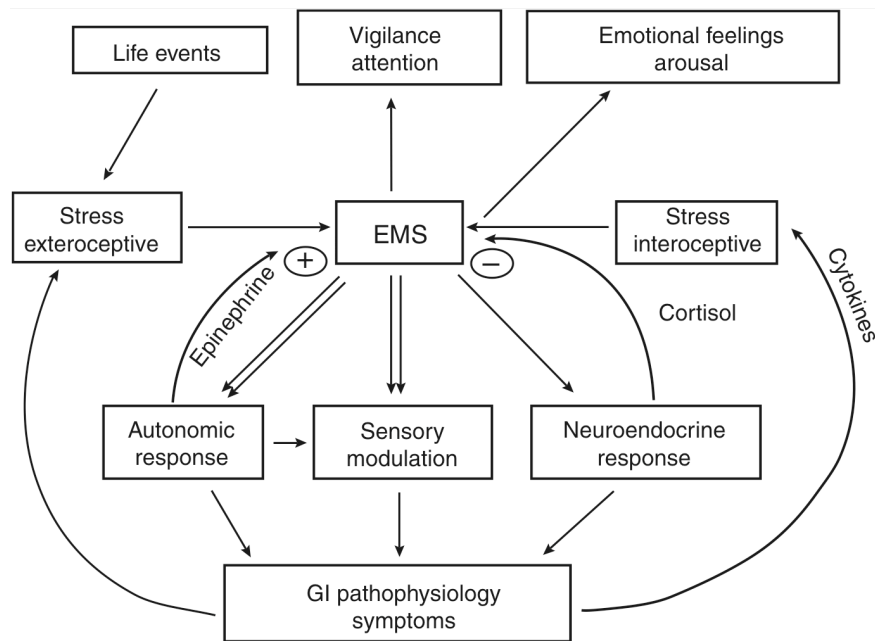


Figura 19: Representación esquemática de las aferencias y eferencias sobre el sistema motor emocional (EMS), que incluye el sistema límbico, el hipotálamo, la amígdala, el tálamo medial y el córtex anterior cingulado, y sus relaciones con el córtex prefrontal y el córtex de asociación parietal, en el contexto del eje cerebro-enteral. Las eferencias del SNC están moduladas por agentes estresantes sociales (componente exteroceptivo), y psíquicos (componente interoceptivo)¹⁷.

Dos recientes estudios experimentales demuestran el papel del SME en la modulación de la acomodación gástrica, mediante la inhibición de la acción de los opioides endógenos, implicados en las vías nociceptivas a nivel del SNC⁶⁰, y la inducción experimental de ansiedad⁷⁹.

El primero de ellos muestra una menor acomodación gástrica en respuesta a la ingesta, con la perfusión intravenosa de naloxona, un antagonista opiáceo, con respecto a placebo, poniendo en evidencia el papel de los opioides endógenos en la modulación de la acomodación gástrica^{60, 61}. El segundo muestra una disminución en la acomodación gástrica en situación de ansiedad experimentalmente inducida, por lo que el *stress* psicosocial, y de forma amplia las emociones y respuestas conductuales, reguladas en el córtex anterior cingulado, córtex prefrontal, y córtex de asociación parietal, juegan un papel sobre la modulación de la acomodación gástrica (figuras 20, 21)⁷⁹.

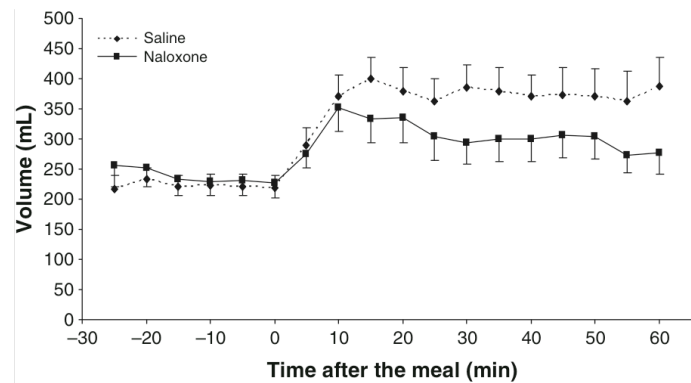


Figura 20: Estudio con barostato gástrico sobre sujetos sanos. La acomodación gástrica se encuentra disminuida con la perfusión de naloxona, un antagonista opiáceo⁶⁰.

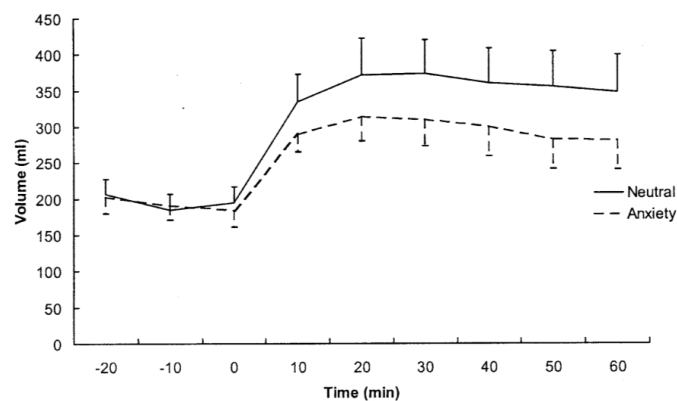


Figura 21: Estudio con barostato gástrico, sobre voluntarios sanos. La acomodación gástrica se encuentra disminuida en sujetos con ansiedad, experimentalmente inducida, con respecto a sujetos con estado emocional de neutral⁷⁹.

1.3 Fisiopatología del proceso de acomodación gástrica.

1.3.1 Acomodación gástrica en la dispepsia funcional.

La acomodación gástrica juega un papel fisiopatológico en la dispepsia funcional, definida por consenso, según los criterios de Roma III, como la presencia de síntomas, que se interpretan como originados en la región gastroduodenal, en ausencia de cualquier enfermedad orgánica, sistémica o metabólica, que pueda explicarlos. Los síntomas dispépticos incluyen dolor epigástrico, ardor epigástrico, plenitud postprandial, y saciedad precoz. La dispepsia funcional se ha reclasificado en síndrome de *distress* postprandial, con predominio de plenitud postprandial o saciedad precoz, y síndrome de dolor epigástrico, con predominio de dolor o ardor epigástrico, no relacionado con la ingesta¹⁶. La dispepsia funcional supone el 2-5% de las consultas de atención primaria, con una prevalencia anual del 25% de la población general⁶². Se han descrito diversos y heterogéneos mecanismos fisiopatológicos, el vaciado gástrico enlentecido^{63, 64, 65, 66}, hipersensibilidad a la distensión gástrica⁶⁷, acomodación gástrica alterada^{9, 68, 69}, contracción sostenida en el estómago proximal⁷⁰, infección por *Helicobacter Pylori*⁷¹, sensibilidad duodenal al ácido y lípidos^{72, 73}, motilidad duodenoyeyunal alterada^{74, 75}, y alteraciones en el eje cerebro-enteral, de manera bidireccional, incluyendo malfunción del sistema nervioso autónomo⁷⁶, hipersensibilidad visceral⁷⁷, y mecanismos moduladores a nivel del SNC, sobre todo estrés psicosocial, establecido⁷⁸ o inducido (figura 22)⁷⁹.

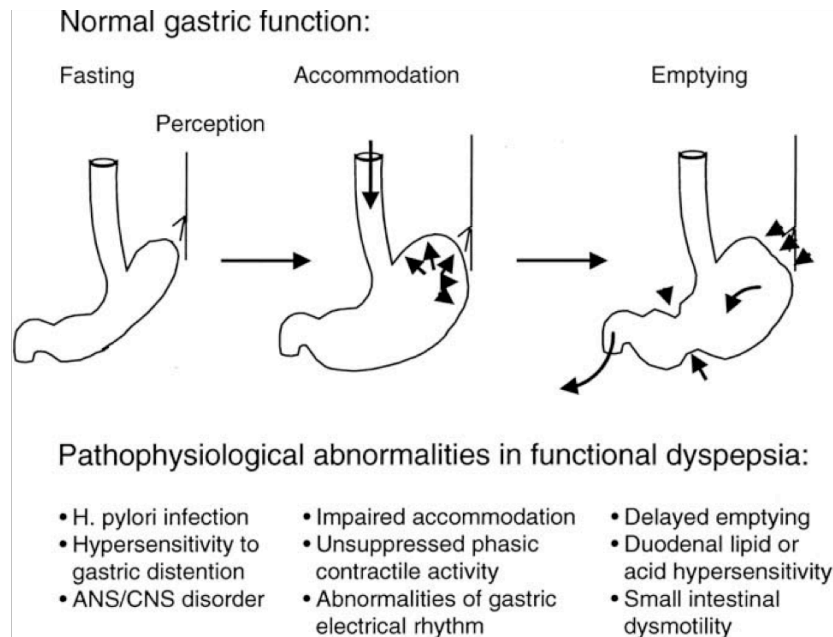


Figura 22: Representación esquemática de la función gástrica normal y los mecanismos fisiopatológicos en la dispepsia funcional⁷⁹.

La hipersensibilidad visceral, el vaciado gástrico retardado, y la acomodación gástrica alterada, son los mecanismos fisiopatológicos más frecuentemente observados en pacientes con dispepsia funcional, identificados aproximadamente en el 40% de los pacientes^{10, 80}. La relevancia clínica de la acomodación gástrica alterada como un mecanismo fisiopatológico en la dispepsia funcional fue descrita por primera vez en 1998, desde entonces se han desarrollado diversas, y muy heterogéneas, técnicas diagnósticas, así como diferentes fármacos, potenciales dianas terapéuticas en el tratamiento de la dispepsia funcional, con resultados en general desalentadores³⁰.

Con la aplicación de técnicas de imagen en el estudio de la dispepsia funcional, se ha observado que un porcentaje de pacientes presenta una distribución intragástrica anormal de la comida de prueba administrada, con acumulación a nivel del estómago distal, fundamentalmente el antro gástrico. Esta redistribución de la comida de prueba hacia estómago distal, se observa, mediante radioescintigrafía y ultrasonografía, hasta en el 56% de los pacientes con dispepsia funcional, y no guarda relación con el tiempo de vaciado gástrico (figuras 23, 24, 25)^{81, 82, 83}.

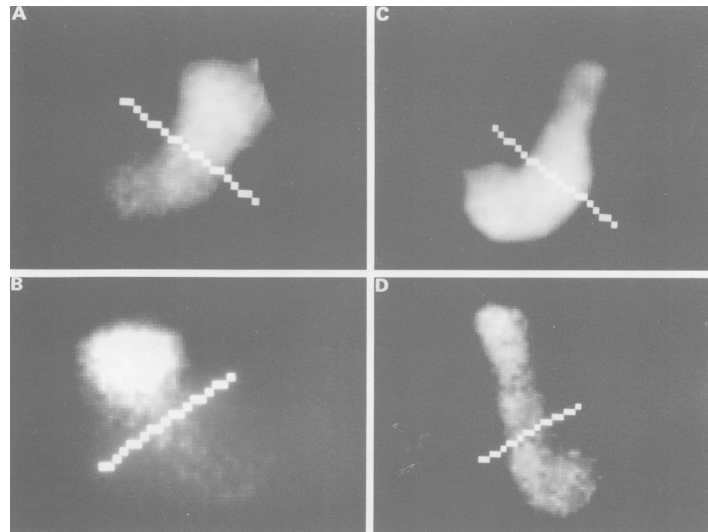


Figura 23: Estudio de la distribución intragástrica de una comida mediante radioescintigrafía. Las imágenes superiores muestran la visión anterior de la distribución de la comida de prueba, marcada con ^{99m}Tc , en control (imagen A) y paciente con dispepsia funcional (imagen C). En pacientes hay una redistribución hacia estómago distal, mientras en controles se localiza en estómago proximal. Las imágenes inferiores muestran la visión posterior, en control (imagen B), y paciente (imagen D). Se ha trazado una recta dividiendo el área gástrica en proximal y distal⁸¹.

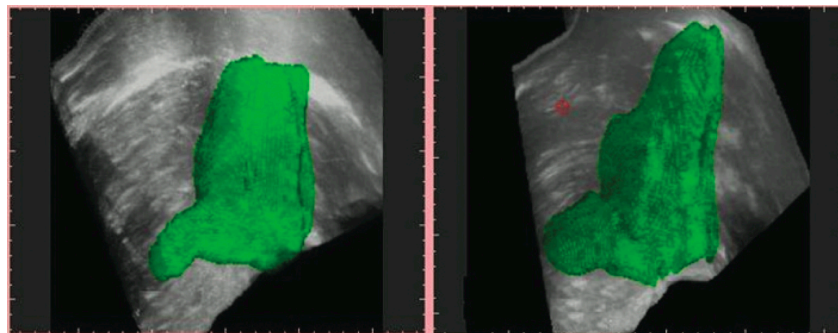


Figura 24: Imágenes de ecografía 3D, en voluntarios sanos (izquierda), y pacientes con dispepsia funcional (derecha), tras la administración de una comida líquida estandarizada de prueba (500 ml 300 kCal). Se observa un menor volumen del estómago proximal en pacientes con dispepsia funcional ($p < 0.01$)⁸².

Tanto mediante pruebas de imagen como mediante pruebas funcionales, empleando barostato gástrico, se demuestra una alteración en la acomodación gástrica en respuesta a la administración de una comida de prueba, en el 40% de

los pacientes con dispepsia funcional, de forma que tras la ingesta, el estómago proximal presenta una menor relajación en pacientes con dispepsia funcional^{30, 69, 82, 83}. También se observa una disminución en la relajación refleja del estómago proximal en respuesta a distensión del estómago distal, y a la perfusión duodenal de nutrientes, en pacientes con dispepsia funcional con respecto a sujetos control (figuras 26, 27, 28)^{30, 34, 82}.



Figura 25: Imagen de SPECT obtenida en voluntarios sanos (izquierda), pacientes con funduplicatura (centro), y pacientes con dispepsia funcional (derecha). Se observa una disminución global del volumen gástrico en pacientes con dispepsia funcional, lo que muestra una acomodación gástrica deficitaria, hasta en el 40% de los pacientes⁸³.

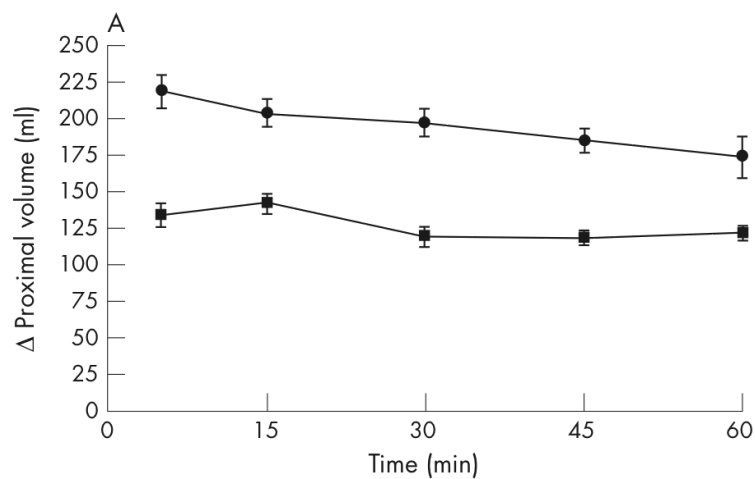


Figura 26: Volumen postprandial medio en estómago proximal, determinado mediante ultrasonografía, en pacientes con dispepsia funcional (línea inferior), y voluntarios sanos (línea superior). Se observa una menor respuesta de acomodación gástrica en pacientes con dispepsia funcional ($p < 0.01$)⁸².

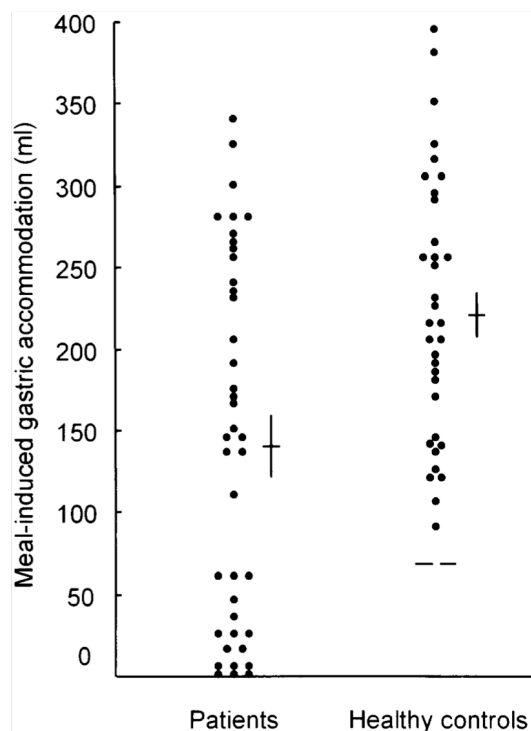


Figura 27: Acomodación gástrica mediante barostato, Se observa un porcentaje de pacientes con dispepsia funcional con la acomodación gástrica por debajo del rango de referencia, determinado sobre voluntarios sanos, indicado por dos líneas horizontales³⁰.

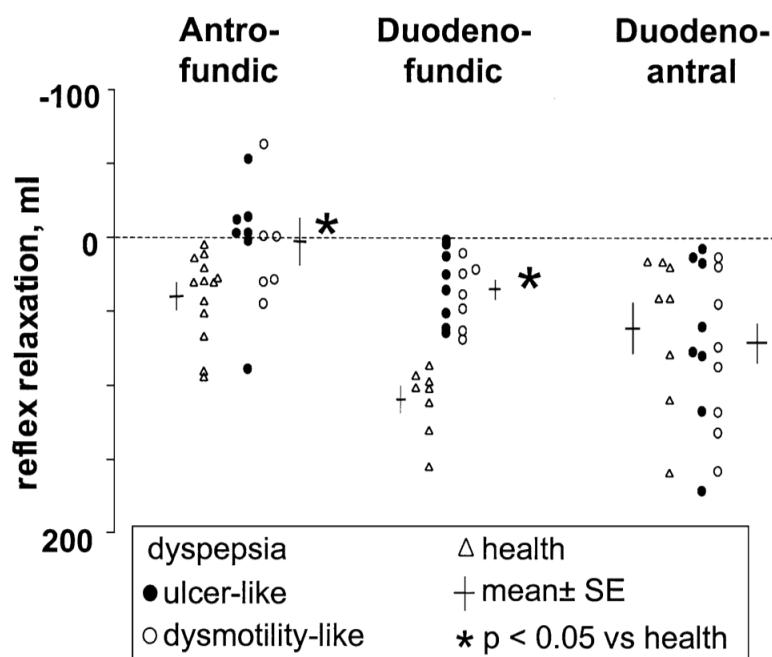


Figura 28: Disminución en la respuesta de acomodación gástrica secundaria a distensión gástrica y duodenal en pacientes con dispepsia funcional, respecto a controles sanos³⁴.

Acomodación gástrica y generación de síntomas dispépticos: El estómago distal, en voluntarios sanos, muestra una menor distensibilidad, o *compliance*, ante el aumento de presión, que el estómago proximal⁸¹. En pacientes con dispepsia funcional, existe una mayor sensibilidad a la distensión, tanto del estómago proximal como distal (figuras 29, 30)³⁴.

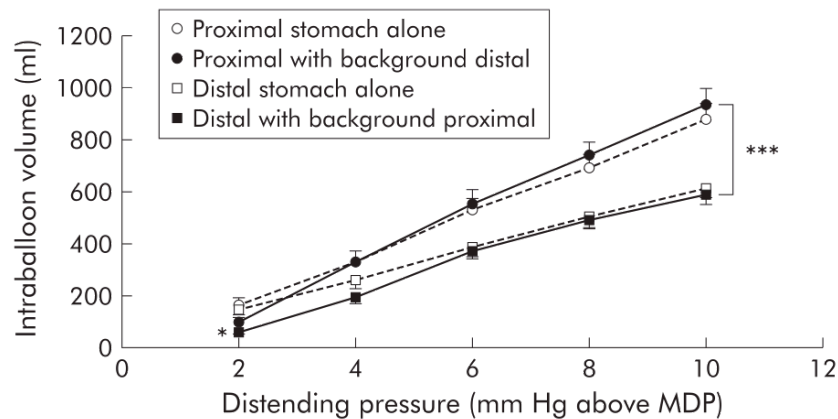


Figura 29: Curvas presión (eje x) – volumen (eje y) en estómago proximal (superiores) y estómago distal (inferiores), en voluntarios sanos. Existe una menor distensibilidad, o *compliance*, en estómago distal, tanto en condiciones basales como con distensión simultánea de baja presión en la región contraria ($p < 0.001$)⁸⁴.

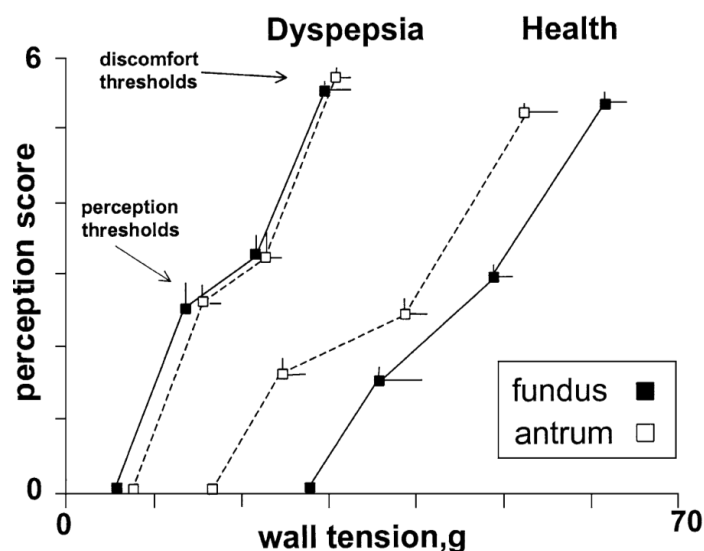


Figura 30: El umbral de percepción y desconfort a la distensión, tanto del estómago proximal como distal, se encuentra disminuido en pacientes con dispepsia funcional (izquierda) con respecto a controles sanos (derecha) ($p < 0.05$)³⁴.

Cuando hay una alteración de la acomodación gástrica, con disminución de la relajación del estómago proximal, la tensión de pared se encuentra aumentada, pudiendo esto desencadenar síntomas con origen en el estómago proximal. Además, la acomodación gástrica disminuida condiciona una redistribución de la comida hacia el estómago distal, con un aumento de la tensión de pared, en una región más sensible a la distensión³⁹, lo que condiciona tanto la generación como una mayor intensidad de los síntomas. Por tanto, la menor distensibilidad del estómago distal, unido a la hipersensibilidad a la distensión, determina la generación de síntomas dispépticos postprandiales en pacientes con alteración de la acomodación gástrica⁹.

En voluntarios sanos, el aumento farmacológico del tono gástrico mediante eritromicina, determina un umbral de discomfort más bajo ante la distensión del estómago proximal, e induce el síntoma saciedad precoz tras la ingesta de una comida de prueba, lo que sugiere un papel relevante de los receptores de tensión de pared del estómago proximal en la generación de síntomas, dado que la eritromicina induce una contracción isométrica, sin elongación (figura 31)⁸⁵.

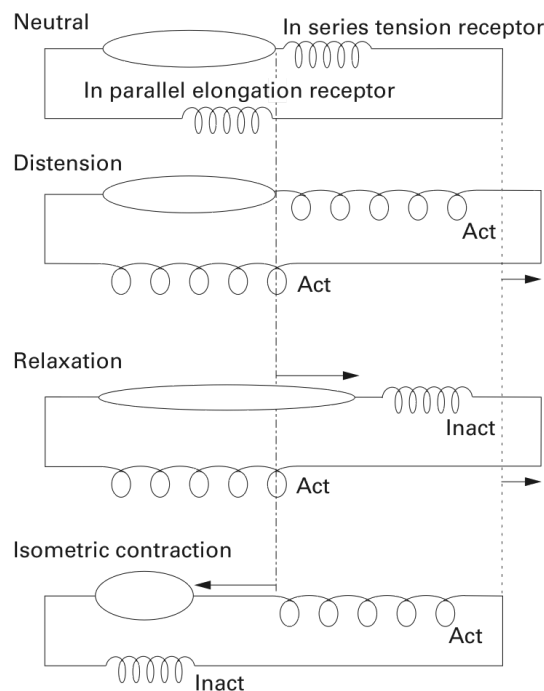


Figura 31: Representación esquemática de los mecanorreceptores del estómago proximal: de tensión de pared, en serie con las fibras musculares, y de elongación, en paralelo⁸⁵.

La provocación farmacológica de acomodación gástrica disminuida en voluntarios sanos, mediante motilina, o mediante inhibición de la NO-sintetasa, empleando N-monometil-L-arginina (L-NMMA), induce el síntoma dis péptico saciedad precoz tras la ingesta de una comida de prueba^{50, 86}. En pacientes con dispepsia funcional, diferentes estudios muestran la asociación de acomodación gástrica alterada con la presencia de saciedad precoz relevante o severa, y con pérdida de peso^{30, 87, 88}. La prevalencia del síntoma saciedad precoz en población general se ha estimado en el 23%, mediante seguimiento telefónico de 20000 adultos, en el contexto del *US Upper Gastrointestinal Study* (figuras 32, 33, 34)⁸⁹.

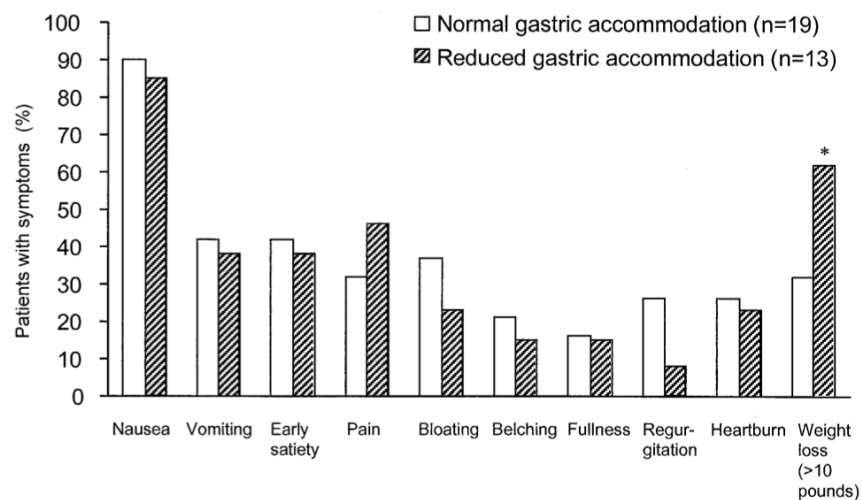


Figura 32: Perfil sintomático en pacientes con dispepsia funcional, con acomodación gástrica normal y alterada. La acomodación gástrica alterada se asocia a pérdida de peso⁸⁷.

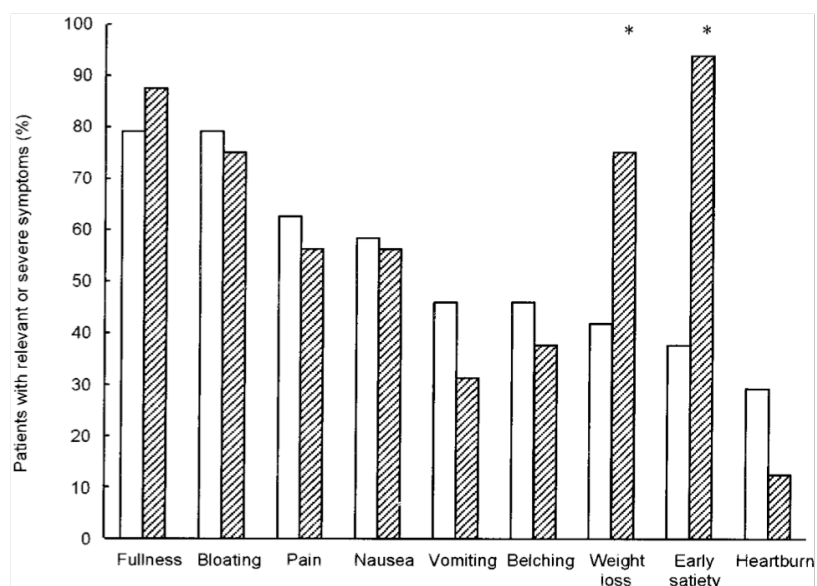


Figura 33: Perfil sintomático en pacientes con dispepsia funcional, con acomodación gástrica normal y alterada. La acomodación gástrica alterada se asocia a pérdida de peso y saciedad precoz³⁰.

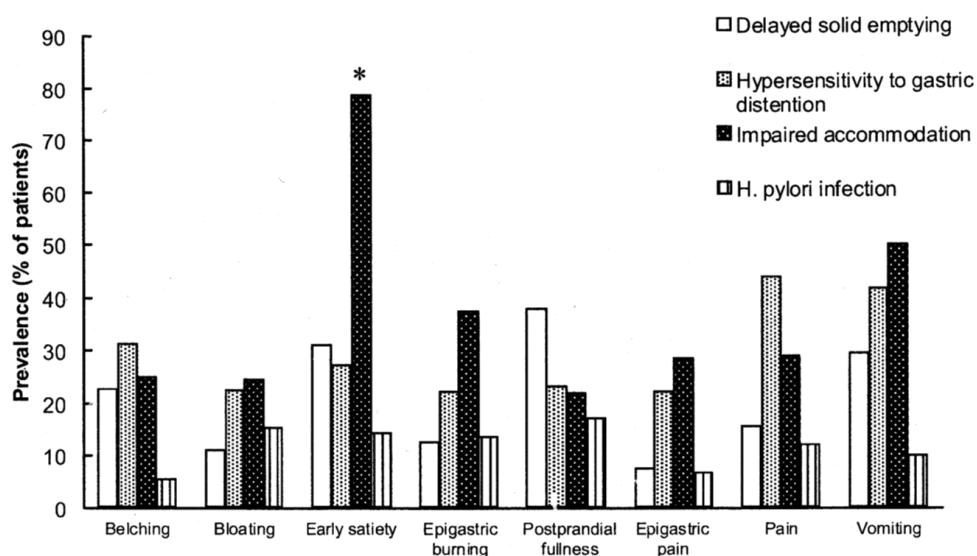


Figura 34: Mecanismo fisiopatológico en relación al síntoma predominante en pacientes con dispepsia funcional. En los pacientes con predominio del síntoma saciedad precoz, el principal mecanismo fisiopatológico es la acomodación gástrica alterada ($p < 0.05$)⁸⁵.

Los estudios sobre pacientes, y las intervenciones farmacológicas sobre voluntarios sanos, apoyan la hipótesis de que la acomodación gástrica disminuida es el mecanismo de generación del síntoma saciedad precoz, ya sea

por mediación de los receptores de tensión del estómago proximal, por la redistribución de la comida hacia el estómago distal, o ambos⁹.

En dos estudios, sin embargo, no se observa dicha asociación entre acomodación gástrica alterada y saciedad precoz. El primero de ellos no muestra diferencias en la acomodación gástrica entre pacientes y voluntarios sanos⁹⁰, y en el segundo se realiza la gradación de intensidad del síntoma en presente o ausente⁹¹, lo que puede explicar la ausencia de relación, pues sólo se describe la asociación entre acomodación gástrica alterada y saciedad precoz de intensidad relevante o severa⁸⁵.

Causas de la acomodación gástrica alterada en la dispepsia funcional: Las causas de la alteración de la acomodación gástrica en la dispepsia funcional no se han establecido con claridad. Pueden existir alteraciones a nivel del sistema nervioso enteral, del sistema nervioso periférico y del sistema nervioso central. Pueden existir alteraciones en las aferencias sensoriales a nivel del tubo digestivo, en la vía neural del nervio vago, en las interneuronas intrínsecas inhibitorias eferentes, o en el propio músculo liso gástrico.

La acomodación gástrica alterada es más prevalente en pacientes con dispepsia funcional presumiblemente postinfecciosa que en pacientes con dispepsia funcional de origen no especificado (67% vs. 30%). Dicho subgrupo de pacientes con dispepsia funcional presumiblemente postinfecciosa presentan, además, una relajación gástrica inducida por sumatriptan, un agonista 5HT₁, que actúa sobre las interneuronas nitrérgicas intrínsecas inhibitorias, más acortada y de menor intensidad, que los pacientes con dispepsia funcional de origen no especificado, lo que sugiere un daño neuronal postinfeccioso como origen de la alteración en la acomodación gástrica, por disminución en el número de interneuronas nitrérgicas, una disminución en la capacidad de síntesis de NO, o un defecto en la expresión o sensibilidad del receptor 5HT₁ (figuras 35, 36)⁹².

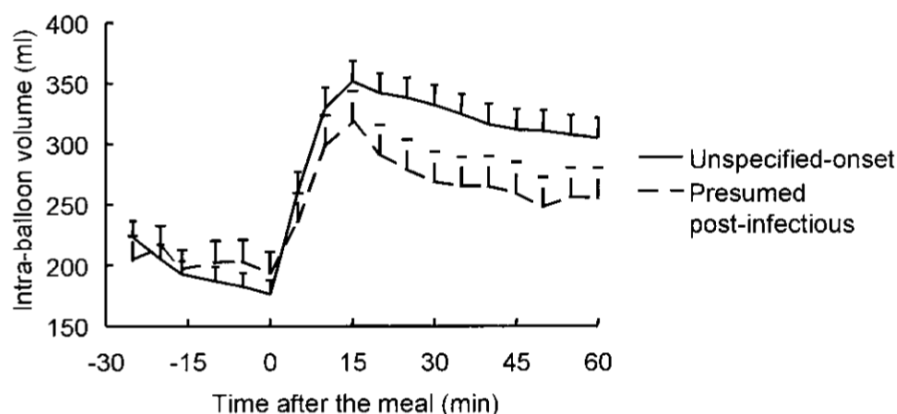


Figura 35: Acomodación gástrica, determinada mediante barostato, en 100 pacientes con dispepsia funcional, en 45 casos de causa presumiblemente postinfecciosa. El grupo de pacientes con dispepsia funcional presumiblemente postinfecciosa, presenta una menor acomodación gástrica que el grupo de dispepsia de origen no especificado ($p < 0.05$)⁹².

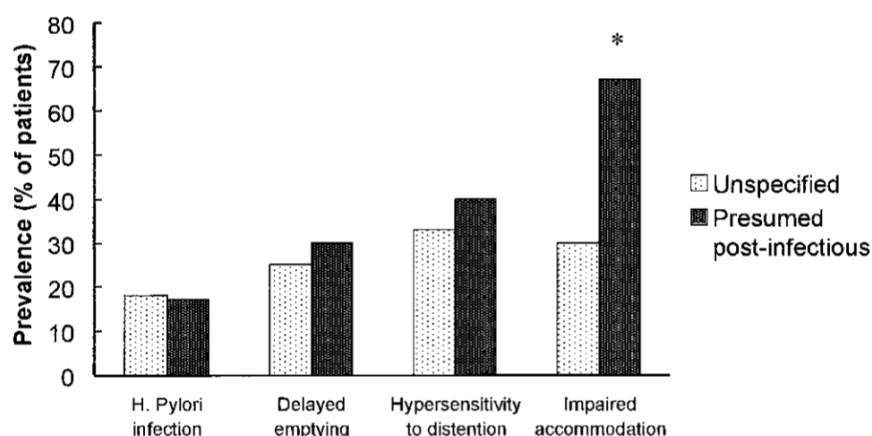


Figura 36: Mecanismos fisiopatológicos en pacientes con dispepsia funcional presumiblemente postinfeccioso, y de origen no especificado. Se observa una mayor prevalencia de acomodación gástrica alterada en el grupo de pacientes con dispepsia funcional presumiblemente postinfecciosa ($p < 0.05$)⁹².

La vía eferente vagal del reflejo de acomodación gástrica, que parte del núcleo motor dorsal, se encuentra modulada por niveles superiores del SNC, el núcleo del tracto solitario, el *locus coeruleus*, el hipotálamo, la amígdala, el córtex insular, y el córtex anterior cingulado, regiones que controlan las emociones y las repuestas conductuales¹⁷. Un estudio sobre pacientes con dispepsia funcional e historia previa de violación refleja una acomodación gástrica más pronunciada

que en pacientes sin dicho antecedente, lo que pone de manifiesto una modulación de la respuesta de acomodación gástrica por acontecimientos vitales estresantes⁹³. Otro estudio, sobre voluntarios sanos, muestra una disminución en la acomodación gástrica en situación de ansiedad experimentalmente inducida, por lo que la tensión emocional, de causa exteroceptiva o interoceptiva, debe ser tenido en cuenta como modulador de esta vía neural refleja, y eventual factor etiológico (figura 37)⁶¹.

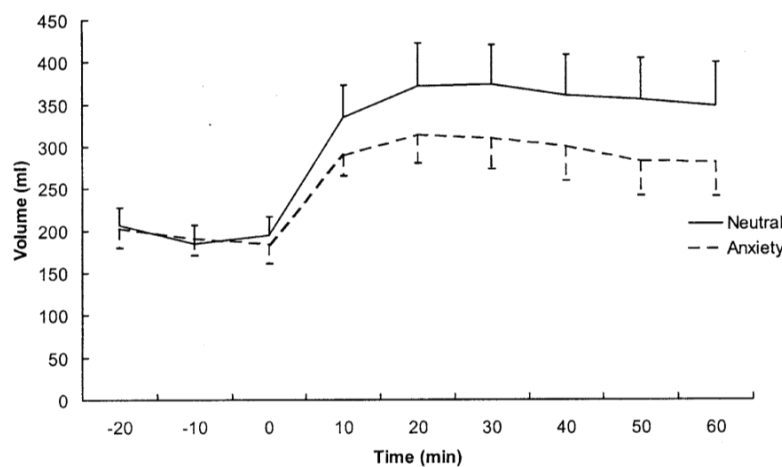


Figura 37: Estudio del proceso de acomodación gástrica, mediante barostato, en voluntarios sanos, con y sin ansiedad experimentalmente inducida. Se observa una menor acomodación gástrica en el grupo de sujetos con ansiedad inducida ($p < 0.05$)⁶¹.

Ensayos clínicos terapéuticos en acomodación gástrica y dispepsia

funcional: La investigación terapéutica se centra en el empleo de fármacos relajantes del estómago proximal, a través de diferentes dianas terapéuticas, obtenidas del conocimiento fisiopatológico del proceso de acomodación gástrica. Actualmente, la evidencia clínica del empleo de fármacos relajantes del estómago proximal, dentro de la estrategia terapéutica de la dispepsia funcional, es limitada, y parte de estudios sobre voluntarios sanos y series cortas de pacientes. Sin embargo, diversos fármacos muestran resultados prometedores⁹. En los ensayos clínicos realizados se emplean diversas dianas terapéuticas dianas terapéuticas:

Moduladores de la vía del óxido nítrico: El NO es el principal neurotransmisor implicado en la relajación muscular del estómago proximal⁴⁶. El mecanismo de acción del NO implica, a nivel de la fibra muscular lisa, la activación de la guanilato ciclasa soluble, aumentando la producción, y los niveles intracelulares, de guanosin monofosfato cíclico (GMP c), que activa una proteína quinasa GMPc dependiente, provocando, tras varios eventos moleculares, la disminución de la concentración de calcio intracelular y de la sensibilidad de los sistemas contráctiles al calcio, provocando la relajación muscular. El GMPc es posteriormente degradado por la enzima específica fosfodiesterasa 5 (figura 38)⁹⁴.

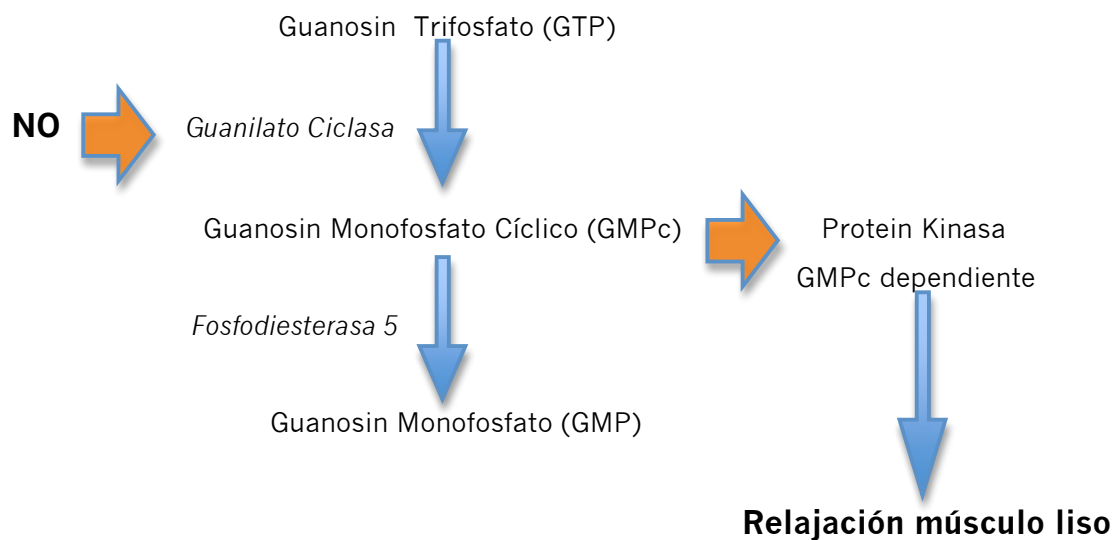


Figura 38: Mecanismo de acción del óxido nítrico⁹⁵.

El trinitrato de glicerilo, tras un primer paso hepático, es transformado en NO en el torrente sanguíneo. Un ensayo clínico, sobre pacientes con dispepsia funcional, con diseño aleatorizado, doble ciego, con administración cruzada de placebo y trinitrato de glicerilo, 0.5 mg, de forma sublingual, previo a la ingesta de una comida de prueba, en días consecutivos, muestra una mayor acomodación gástrica, medida mediante ultrasonografía, tras la administración del fármaco a los 1, 10, y 20 minutos postprandiales ($p < 0.05$), y un menor síntoma dispéptico dolor y náuseas en el minuto 5 postprandial ($p < 0.05$), que no se mantiene en el minuto 15. Por tanto la administración aguda de nitratos antes de la ingesta

mejora la acomodación gástrica, y los síntomas, en pacientes con dispepsia funcional. Sin embargo este efecto es transitorio, menos de 15 minutos, y con potenciales efectos adversos cardiovasculares, hipotensión arterial y cefalea, ante un eventual uso prolongado⁹⁶.

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa 5, por lo que inhibe la degradación del GMP c, aumentando la acción del NO. Se ha realizado un ensayo clínico, sobre voluntarios sanos, con diseño aleatorizado, doble ciego, con administración cruzada de sildenafil 50 mg vía oral o placebo, 20 minutos antes de la administración de una comida de prueba, en dos días diferentes, mostrando una mayor y más prolongada acomodación gástrica en el grupo del sildenafil ($p < 0.05$). El efecto relajante del sildenafil sobre el estómago proximal, en voluntarios sanos, sugiere un papel terapéutico potencial en pacientes con dispepsia funcional y alteración de la acomodación gástrica (figura 39)⁹⁷.

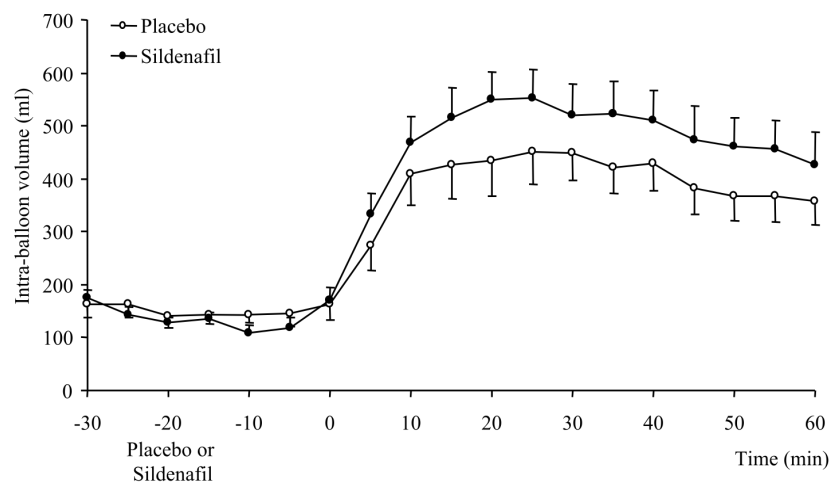


Figura 39: Estudio del proceso de acomodación gástrica, mediante barostato, en 10 voluntarios sanos, administrando placebo o sildenafil 50 mg de forma aleatoria y doble ciego 20 minutos antes de la administración de la comida de prueba. Se obtiene la curva volumen intragástrico medio frente a tiempo, a intervalos de 5 minutos, antes y después de la administración de una comida de prueba (tiempo 0). La acomodación gástrica es mayor en el grupo de sildenafil ($p < 0.05$)⁹⁷.

Moduladores de la vía serotoninérgica: El SNE está constituido por tres grandes tipos celulares: neuronas, células gliales enterales, y células intersticiales de Cajal. Las neuronas se clasifican, según su función, en tres tipos: neuronas intrínsecas aferentes, interneuronas, ascendentes y descendentes, y motoneuronas, excitatorias e inhibitorias¹⁹. Las interneuronas descendentes, desde el punto de vista inmunohistoquímico, son positivas para colin-acetiltransferasa (ChAT), somatostatina (SOM), NO-sintetasa (NOS), péptido intestinal vasoactivo (VIP), y serotonina (5HT). En los reflejos motores inhibidores, como la acomodación gástrica, están implicadas interneuronas ChAT/NOS positivas, y 5HT positivas, por tanto, la acetilcolina, el NO, y la serotonina son los neurotransmisores implicados en las señales interneuronales descendentes⁴⁷. Existen diferentes subtipos de receptores 5HT, y el papel de alguno de ellos aún debe ser clarificado. Actualmente, hay evidencia científica de la implicación de los subtipos 5HT1 y 5HT4 en el proceso de acomodación gástrica⁴⁸.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina actúan, tanto a nivel central como periférico, aumentando la disponibilidad de la serotonina liberada de forma fisiológica. Se ha realizado un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego, cruzado, sobre 16 voluntarios sanos, administrando un pretratamiento, vía oral, con placebo o paroxetina 20 mg, un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina, durante 7 días, mostrando que el pretratamiento con paroxetina aumenta la acomodación gástrica a una comida de prueba ($p < 0.05$), sugiriendo los autores un potencial terapéutico del fármaco en pacientes con dispepsia funcional y acomodación gástrica alterada (figura 40)⁹⁸.

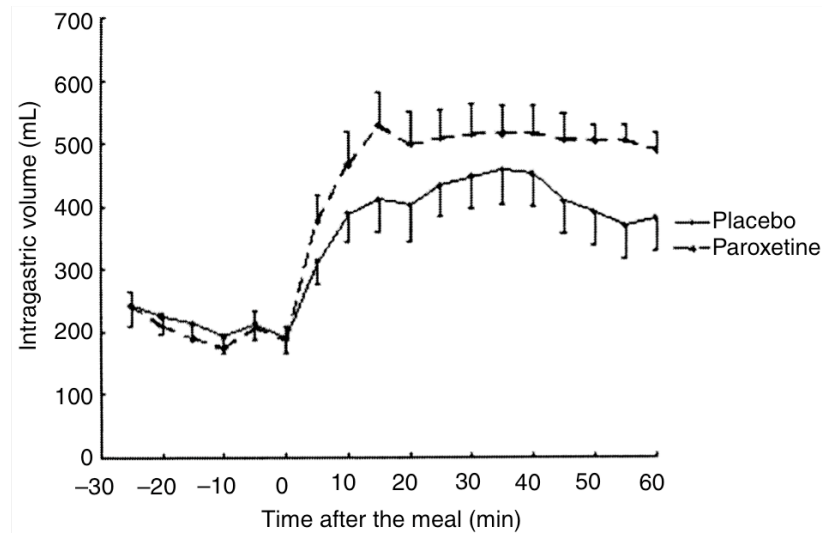


Figura 40: Estudio del proceso de acomodación gástrica, mediante barostato, sobre 16 voluntarios sanos, realizando un pretratamiento de 7 días con placebo o paroxetina 20 mg. La acomodación gástrica, expresada como la diferencia entre el volumen intragástrico medio en los 30 minutos previos a la administración de la comida de prueba, y en los 60 minutos tras la misma, es mayor en el grupo que recibe paroxetina ($p < 0.05$)⁹⁸.

La cisaprida es un agonista de receptor 5HT₄. Un ensayo clínico, sobre voluntarios sanos, aleatorizado, doble ciego, cruzado, administrando un pretratamiento de 5 días, vía oral, con placebo y cisaprida 10 mg cada 12 horas, mostrando una mayor acomodación gástrica con cisaprida ($p < 0.05$). Sin embargo, debido a la asociación con síndrome de QT largo, ha sido retirada del mercado(figura 41)⁹⁹.

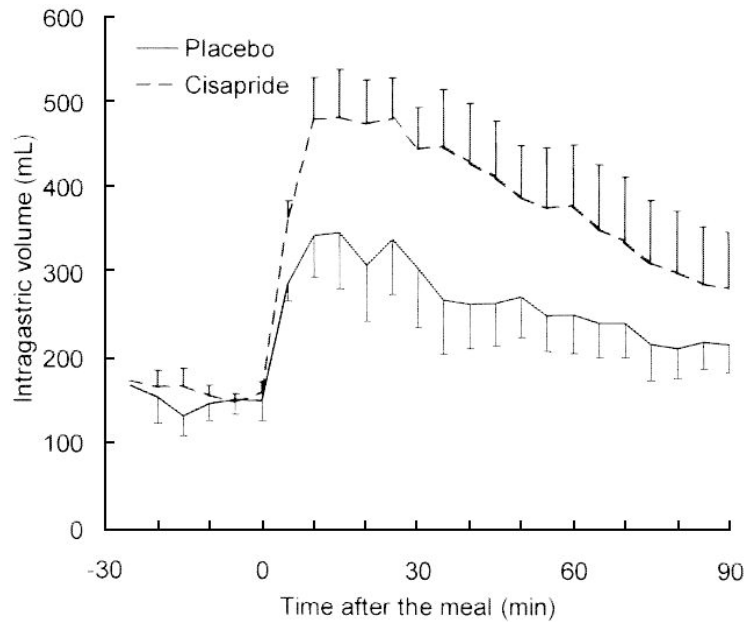


Figura 41: Estudio del proceso de acomodación gástrica, mediante barostato, en 10 voluntarios sanos. Curva volumen intragástrico medio frente a tiempo, a intervalos de 5 minutos, antes y después de la administración de una comida de prueba (tiempo 0). Se realiza un pretratamiento de 5 días con placebo o cisaprida 10 mg cada 12 horas. La acomodación gástrica, expresada como la diferencia entre el volumen intragástrico medio en los 30 minutos previos a la administración de la comida de prueba, y en los 60 minutos tras la misma, es mayor en el grupo que recibe cisaprida ($p < 0.05$)⁹⁹.

El tegaserod es un agonista de receptor 5HT₄. Un ensayo clínico, sobre voluntarios sanos, aleatorizado, doble ciego, cruzado en tres vías, administrando un pretratamiento de 7 ± 3 días, vía oral, con placebo, tegaserod 2 mg cada 12 horas, y tegaserod 6 mg cada 12 horas, muestra, con ambas dosis de tegaserod, un aumento en los volúmenes intragástricos, tanto en ayunas como postprandiales ($p < 0.05$). Es por tanto, un relajante del estómago proximal tanto en ayunas como postprandial. No se registran diferencias en la acomodación gástrica, calculada mediante la diferencia entre el volumen intragástrico medio los 30 minutos previos a la administración de la comida de prueba y los 60 minutos posteriores, dado que el tegaserod aumenta también el volumen intragástrico en ayunas, previo a la administración de la comida de prueba (figura 42)¹⁰⁰.

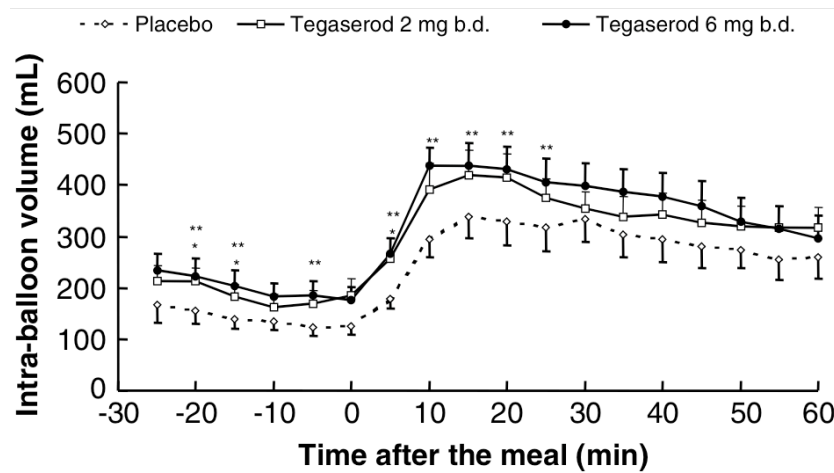


Figura 42: Estudio del proceso de acomodación gástrica, mediante barostato, en 20 voluntarios sanos, realizando un pretratamiento de 7 ± 3 días con placebo, tegaserod 2 mg, y 6 mg. Los volúmenes en ayunas y postprandiales son mayores con tegaserod ($p < 0.05$), por ello no hay diferencias en la acomodación gástrica, el cambio relativo entre el volumen intragástrico medio antes y después de la administración de la comida de prueba¹⁰⁰.

El sumatriptan, agonista de receptor 5HT₁, empleado en el tratamiento de la migraña, se ha utilizado, de forma experimental, en pacientes con dispepsia funcional y acomodación gástrica alterada. La administración subcutánea de 6 mg de sumatriptan, de forma previa a la comida de prueba, induce una mayor acomodación gástrica que la registrada sin la administración del fármaco ($p < 0.05$). Debido a los demás efectos farmacológicos, y a la vía de administración subcutánea, los autores no plantean el sumatriptan subcutáneo como una opción terapéutica a largo plazo en pacientes con dispepsia funcional y acomodación gástrica alterada (figura 43)³⁰.

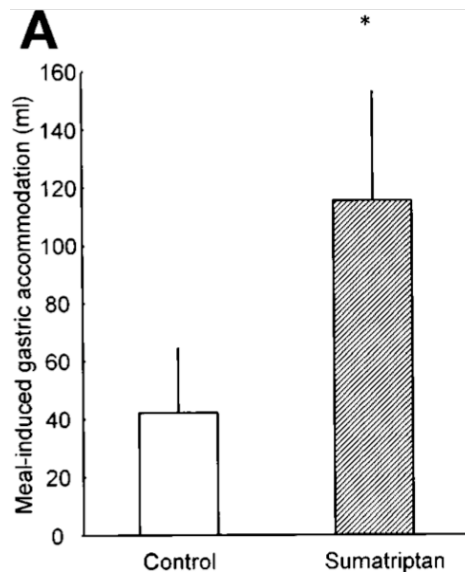


Figura 43: Pacientes con dispepsia funcional y acomodación gástrica alterada. Con la administración previa a la ingesta de sumatriptan 6 mg, por vía subcutánea, se produce un aumento en la respuesta de acomodación gástrica ($p < 0.05$)³⁰.

Moduladores de la vía adrenérgica: Las motoneuronas entéricas, según su función, son excitatorias o inhibitorias. Realizan sinapsis sobre las fibras musculares lisas, en las capas musculares circular y longitudinal, y también en la *muscularis mucosae*. En las motoneuronas excitatorias se detecta el neurotransmisor acetilcolina (ACh), y en las motoneuronas inhibitorias el NO, péptido intestinal vasoactivo (VIP), y adenosina trifosfato (ATP)¹⁰¹. En la terminal sináptica de las motoneuronas excitatorias, a nivel presináptico en la sinapsis motoneurona-fibra muscular, existen receptores adrenérgicos α_2 , que modulan el tono muscular mediante la inhibición de la liberación de ACh. El tono muscular se encuentra así modulado por el sistema nervioso simpático (figura 44)¹⁰².

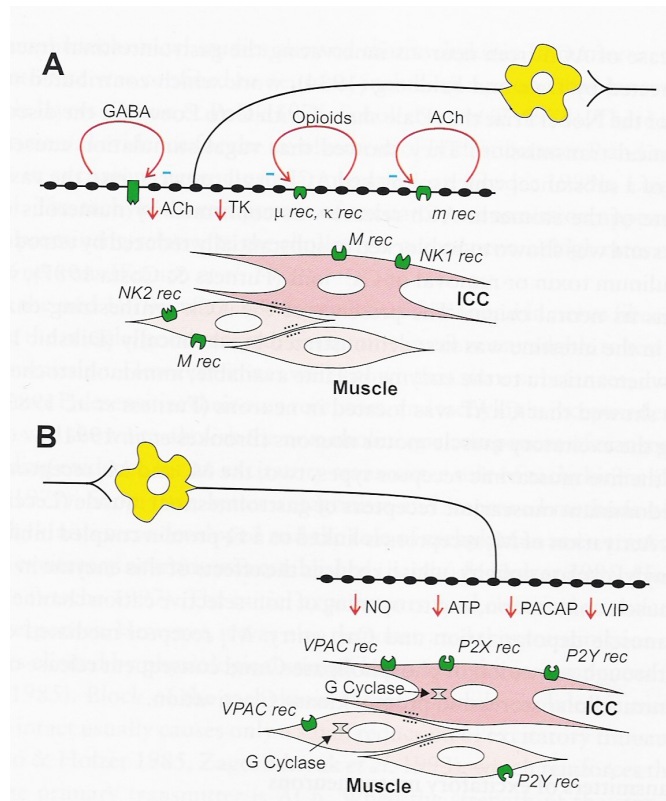


Figura 44: Representación esquemática de la neurotransmisión en el SNE, excitatoria (A), empleando fundamentalmente el neurotransmisor ACh, y también takiquininas, y la neurotransmisión inhibitoria (B), empleando fundamentalmente NO, ATP, VIP, y PACAP²⁹.

La clonidina es un agonista α_2 adrenérgico. Se ha realizado un estudio sobre voluntarios sanos administrando, vía oral, clonidina 0.0125 mg, 0.025 mg, y 0.1 mg, o placebo, de forma ciega para el sujeto. La clonidina aumenta la distensibilidad, o *compliance*, del estómago proximal, se registra un mayor aumento en el volumen ante la misma presión que en el grupo placebo ($p < 0.05$). Por otro lado, la clonidina, al igual que el tegaserod, aumenta los volúmenes intragástricos tanto previos como posteriores a la administración de la comida de prueba, por lo que la acomodación gástrica, que se obtiene comparando el volumen medio entre los 30 minutos previos y los 60 minutos posteriores a la comida de prueba, no se altera (figura 45)¹⁰³.

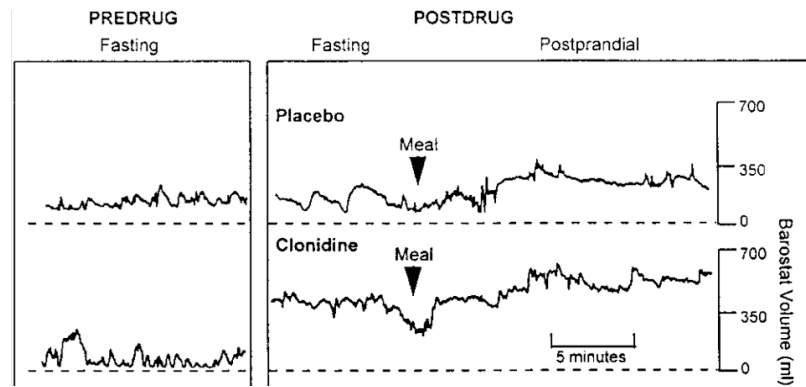


Figura 45: Estudio del proceso de acomodación gástrica, mediante barostato, sobre 9 voluntarios sanos, administrando, vía oral, clonidina, un agonista α_2 adrenérgico, 0.0125, 0.025, y 0.1 mg vs. placebo. Los volúmenes intragástricos en ayunas y postprandiales son mayores en el grupo de clonidina ($p < 0.05$). Por ello no hay diferencias en el proceso de acomodación gástrica, medida como cambio relativo entre el volumen intragástrico medio antes y después de la administración de la comida de prueba¹⁰³.

En ambos estudios se administra el fármaco entre 1.5 y 3 horas previas al estudio con barostato, por ello el volumen intragástrico previo a la comida de prueba se encuentra aumentado. Ambos autores especulan que para el uso del fármaco en pacientes con dispepsia funcional, el momento de la administración sería 20 a 30 minutos antes de la ingesta, por lo que el efecto farmacológico se observaría en el período postprandial^{103, 104}.

Se han experimentado diversos tratamientos moduladores de la acomodación gástrica, algunos de ellos, el tegaserod y la clonidina, disminuyen el tono gástrico de forma inespecífica, observando un mayor volumen intragástrico en ayunas y postprandial. En los estudios realizados, se administran entre 1.5 y 3 horas antes de la administración de la comida de prueba. Otros fármacos, el sumatriptan, el trinitrato de glicerilo y el sildenafil, se administran los minutos previos a la ingesta, por lo que su efecto sobre la acomodación gástrica puede ser debido al momento de administración, y tratarse también de relajantes del tono gástrico inespecíficos. Por último, hay otros fármacos como la paroxetina, y la cisaprida, administrados como pretratamiento de 7 y 5 días, que ejercen una acción específica sobre el proceso de acomodación gástrica (tabla 2).

Ensayos clínicos más relevantes en acomodación gástrica y dispepsia funcional			
Fármaco	Sujetos	Diana terapéutica	Mecanismo de acción
Trinitrato de glicerilo ⁹⁶	Pacientes	Músculo liso	Vía del NO-GMP c.
Sildenafil ⁹⁷	Voluntarios sanos	Sistema nitrérgico	Inhibición Fosfodiesterasa 5 y degradación GMPc.
Paroxetina ⁹⁸	Voluntarios sanos	Sistema serotoninérgico	Inhibición recaptación serotonina.
Cisaprida ⁹⁹	Voluntarios sanos	Sistema serotoninérgico	Agonista 5HT ₄ . Estímulo motoneurona inhibitoria.
Tegaserod ¹⁰⁰	Voluntarios sanos	Sistema serotoninérgico	Agonista 5HT ₄ . Estímulo motoneurona inhibitoria.
Sumatriptan ³⁰	Pacientes	Sistema serotoninérgico	Agonista 5HT ₁ . Estímulo motoneurona inhibitoria.
Clonidina ¹⁰³	Voluntarios sanos	Sistema adrenérgico	Agonista α_2 . Inhibición liberación ACh por motoneurona excitatoria.

Tabla 2: Ensayos terapéuticos más relevantes en acomodación gástrica y dispepsia funcional.

1.3.2 Acomodación gástrica en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

El reflujo gastroesofágico ocurre en sujetos sanos¹⁰⁵, y, bajo ciertas condiciones, se convierte en una enfermedad. La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) se define como la presencia de reflujo del contenido gástrico hacia el esófago, provocando esofagitis, síntomas suficientes para empeorar la calidad de vida, o riesgo de complicaciones a largo plazo^{106, 107}. Entre el 50% y el 85% de los pacientes con síntomas de ERGE no presentan lesiones sugestivas de esofagitis o esófago de *Barrett* en la endoscopia digestiva. Este heterogéneo subgrupo constituye la enfermedad por reflujo no erosiva (NERD)¹⁰⁸. Dentro de la NERD, existen subgrupos de pacientes, con disfagia no obstructiva, dolor torácico de origen no cardiológico, y sujetos sin respuesta a terapia antisecretora, que suponen un reto, además de en el manejo clínico, en la investigación fisiopatológica, y en la propia definición y concepción de la ERGE¹⁰⁹.

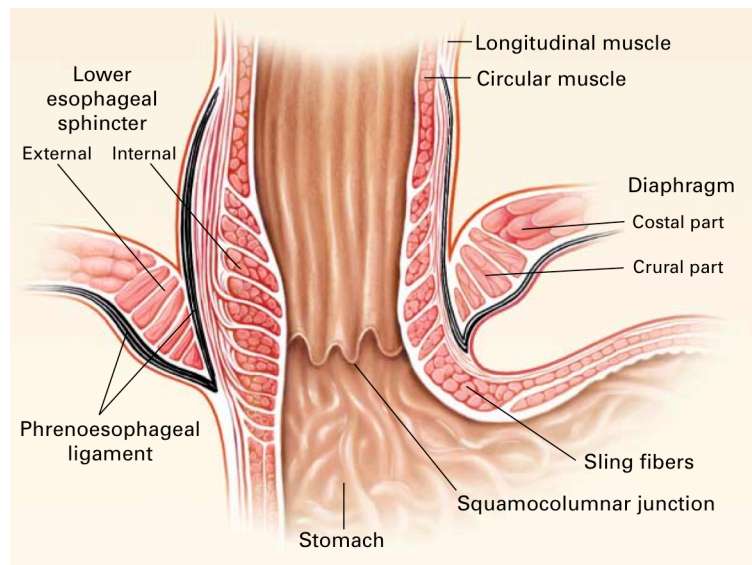


Figura 46: Representación anatómica de la unión gastroesofágica. La presión de reposo del esfínter esofágico inferior (EII), a expensas del músculo estriado del diafragma crural y del músculo liso esofágico, es de 10-45 mmHg, y está 15-30 mmHg por encima de la presión intraabdominal. El EII se relaja de forma refleja con la deglución¹¹⁰.

La generación de síntomas de reflujo gastroesofágico no se correlaciona con la exposición ácida esofágica, ni el daño mucoso¹¹¹. Se ha propuesto una vía común, en el contexto del eje cerebro-enteral, modulado por factores secretados por las

células enteroendocrinas, y factores neurales, en respuesta a diversos estímulos intraesofágicos¹¹². La hipersensibilidad visceral, la presencia de contracciones esofágicas sostenidas¹¹³, y la resistencia tisular alterada¹¹⁴, se han propuesto como mecanismos responsables de la generación de síntomas.

TABLE 3. PERCENTAGE REPORTING SYMPTOMS AND ASSOCIATED DIMENSIONS—FREQUENCY, SEVERITY, DISTRESS

<i>Symptom</i>	<i>%</i>	<i>Frequency</i> (<i>Mean ± SD</i>)*	<i>Severity</i> (<i>Mean ± SD</i>)†	<i>Distress</i> (<i>Mean ± SD</i>)‡
Heartburn§	89.2	3.66 ± 3.39	2.16 ± 0.64	1.44 ± 0.71
Pressure in chest§	61.7	2.75 ± 1.52	2.04 ± 0.70	1.36 ± 0.66
Regurgitation§	35.9	1.97 ± 1.57	1.79 ± 0.74	1.34 ± 0.79
Acid/sour taste in mouth§	67.7	2.79 ± 2.63	1.98 ± 0.73	1.37 ± 0.77
Gurgling stomach§	52.1	3.61 ± 2.33	1.88 ± 0.66	1.01 ± 0.80
Pressure/lump in throat§	41.3	2.47 ± 1.68	1.91 ± 0.78	1.26 ± 0.71
Difficulty swallowing	20.4	2.86 ± 2.06	2.12 ± 0.81	1.56 ± 0.89
Nausea§	39.8	2.12 ± 1.58	2.03 ± 0.82	1.34 ± 0.85
Pain in throat§	37.5	3.81 ± 4.12	2.25 ± 0.79	1.59 ± 0.80
Vomiting	13.1	2.00 ± 1.24	2.36 ± 0.79	1.76 ± 0.83
Bloating§	60.1	3.03 ± 1.88	2.07 ± 0.69	1.37 ± 0.75
Bleching§	75.6	5.97 ± 4.90	1.91 ± 0.72	0.89 ± 0.81
Flatulence§	77.2	6.17 ± 5.38	1.99 ± 0.81	1.22 ± 0.94
Hiccups	23.8	2.06 ± 1.70	1.85 ± 0.74	1.05 ± 0.71
Decreased appetite	16.1	4.00 ± 3.13	1.81 ± 0.68	0.93 ± 0.87
Excess salivation	16.2	3.57 ± 2.31	2.11 ± 0.89	1.23 ± 0.95
Early satiety§	44.6	4.63 ± 4.15	1.96 ± 0.73	0.82 ± 0.76
Bad breath§	41.6	4.61 ± 2.15	2.04 ± 0.91	1.59 ± 0.97
Back pain	58.3	4.01 ± 2.16	2.37 ± 0.75	1.60 ± 0.76
Headache	67.7	2.69 ± 1.52	2.25 ± 0.73	1.44 ± 0.73
Choking	12.0	3.37 ± 2.59	2.30 ± 0.80	1.55 ± 0.89
Coughing§	39.2	4.82 ± 2.67	1.90 ± 0.73	1.09 ± 0.83
Wheezing	16.8	3.85 ± 2.43	2.00 ± 0.61	1.29 ± 0.60
Difficulty breathing	18.6	3.52 ± 2.28	1.83 ± 0.79	1.39 ± 0.67
Hoarseness§	25.1	2.61 ± 1.82	1.76 ± 0.79	0.89 ± 0.74

*Number of times symptom occurred during previous week (range 1–21).

†Responses for the severity items range from 1 (slight) to 4 (very severe). Item mean for those reporting symptom present.

‡Responses for the distress items range from 0 (not at all) to 3 (very much). Item mean for those reporting symptom present.

§Final items included in the questionnaire

Tabla 3: Síntomas de enfermedad por reflujo gastroesofágico. Estudio sobre 185 pacientes, estudiando la ocurrencia del síntoma, frecuencia semanal, severidad, en una escala de 1 a 4, y *distress*, o molestia subjetiva, asociada al síntoma, en una escala de 0 a 3¹¹⁵.

La fisiopatología de la ERGE incluye diferentes mecanismos, lo que refleja la heterogeneidad de la entidad. La **disfunción del esfínter diafragmático crural**, tanto la hernia hiatal¹¹⁶, como la disfunción del ligamento frenoesofágico¹¹⁷. El aclaramiento esofágico deficiente, incluyendo **peristalsis esofágica inefectiva**, presente en el 20% de los paciente con NERD y en el 48% de los pacientes con esofagitis péptica¹¹⁸, y la **disfunción salival**, presente en pacientes con xerostomía, y sujetos fumadores^{119, 120}. La **hipotonía del esfínter esofágico inferior**¹²¹, la presencia de **reflujo duodeno-gastro-esofágico**, descrito, mediante bilimetría esofágica, en pacientes con esofagitis péptica y esófago de *Barrett*^{122, 123}, el **vaciado gástrico retardado**, descrito en el 40% de los pacientes¹²⁴, aunque existen estudios que no corroboran este hallazgo¹²⁵. La presencia de **relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior** (RTEEI), períodos breves, de entre 10 y 45 segundos, en los que el esfínter esofágico inferior se relaja bruscamente, sin deglución ni peristalsis esofágica previa, acompañado, al contrario de las relajaciones inducidas por deglución, de una relajación en el esfínter crural (figura 47)¹²⁶.

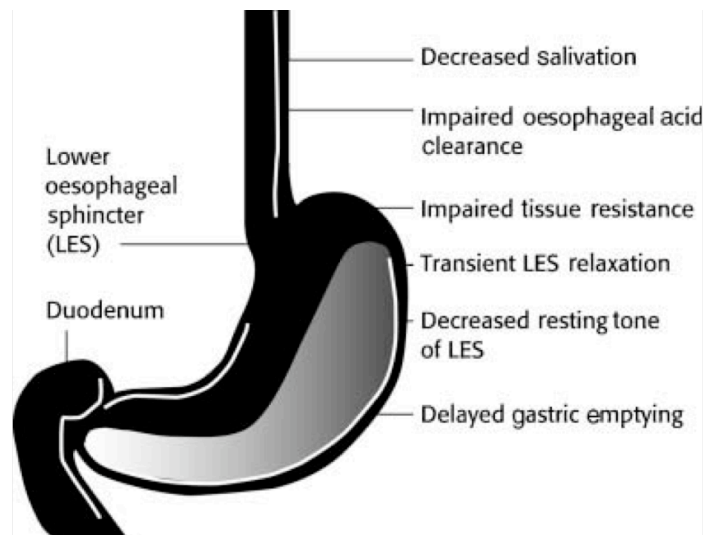


Figura 47: Representación esquemática de los mecanismos fisiopatológicos de la ERGE¹²¹.

Las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, que juegan un papel fisiológico en el proceso del vómito y del eructo¹²⁷, se proponen como mecanismo fisiopatológico más importante en pacientes con presión de reposo del EEI normal, y sin alteración del esfínter diafragmático crural^{110, 128}. En el período postprandial, se registra un mayor número de RTEEI, un mayor porcentaje de RTEEI asociadas a reflujo, y una mayor extensión proximal del reflujo, en pacientes con ERGE, con respecto a voluntarios sanos^{129, 130}. Un estudio experimental, sobre voluntarios sanos, muestra que las RTEEI son evocadas por la distensión del estómago proximal¹³⁰, siendo los mecanorreceptores de elongación en el estómago proximal los desencadenantes propuestos del arco reflejo¹³¹, conducido por vía vagal aferente, hacia el sistema nervioso central, y eferente, hasta el músculo estriado del esfínter diafragmático crural, y el sistema nervioso enteral, a nivel del esfínter esofágico inferior, donde se desencadena una respuesta motora inhibitoria¹³². Los principales transmisores implicados son, a nivel del sistema digestivo, la colecistoquinina (CCK), producida en las células enteroendocrinas L de duodeno y yeyuno, en el período postprandial¹³³, a través de los receptores CCK-A en las neuronas extrínsecas aferentes primarias vagales¹³⁴, el óxido nítrico¹³⁵, y a nivel del SNC, el ácido gamma aminobutírico (GABA)¹³⁶ y los opioides endógenos (figura 48)¹³⁷.

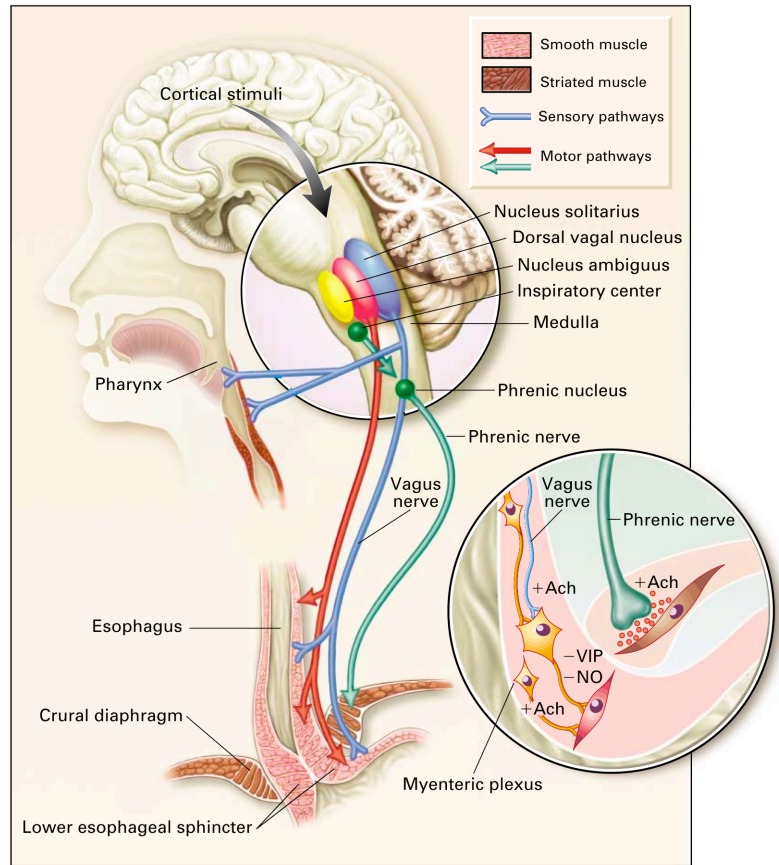


Figura 48: Representación esquemática de la vía neural eferente que controla el esfínter esofágico inferior, y el diafragma crural, implicados en las relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior. Existe una neurotransmisión intrínseca motora inhibitoria, mediada fundamentalmente por NO, y una neurotransmisión intrínseca motora excitatoria, ambas moduladas por estímulo extrínseco descendente vagal, sobre el esfínter esofágico inferior. El diafragma crural, músculo estriado, recibe innervación extrínseca a través del nervio frénico (vagal)¹¹⁰.

Proceso de acomodación gástrica en la fisiopatología de la ERGE: La tasa anormalmente alta de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior postprandiales, con origen en los mecanorreceptores de elongación del estómago proximal¹³¹, en pacientes con ERGE¹²⁹, está relacionada con una disfunción motora del estómago proximal. Un estudio sobre pacientes con ERGE describe un retardo en la recuperación del tono gástrico postprandial, medida mediante barostato, asociado a una retención de la comida de prueba en el estómago proximal, medida mediante radioescintigrafía, con respecto a controles sanos(figura 49)¹³⁸.

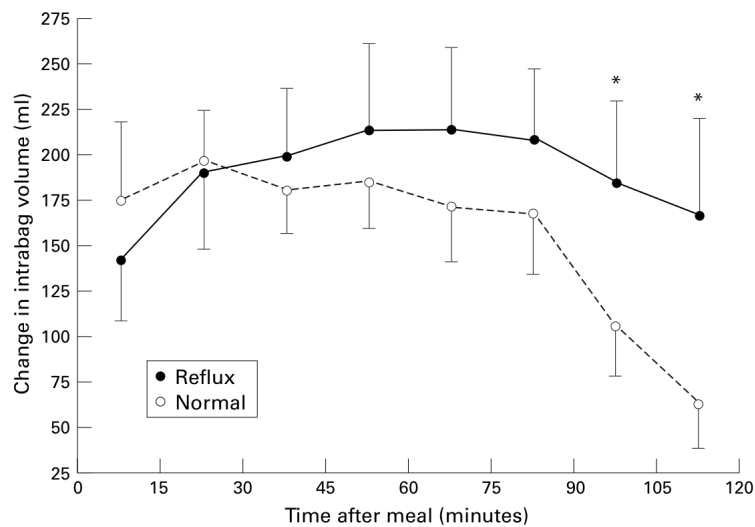


Figura 49: Estudio del proceso de acomodación gástrica, mediante barostato, mostrando los cambios de volumen en el estómago proximal tras la ingesta de una comida de prueba (tiempo 0), en pacientes con ERGE, frente a controles sanos. Los pacientes con ERGE (línea superior) muestran un retardo en la recuperación del tono gástrico proximal, lo que se refleja como una persistencia de volúmenes intragástricos elevados en el período postprandial. ($p < 0.05$)¹³⁸.

Un estudio sobre pacientes con síntomas de reflujo muestra que la retención de la comida de prueba en estómago proximal, medida mediante radioescintigrafía, se asocia a un mayor número de episodios de reflujo en el período postprandial, y a un mayor tiempo total con pH esofágico < 4 ¹³⁹.

La acomodación gástrica, estudiada mediante ultrasonografía, se encuentra aumentada en pacientes con esofagitis por reflujo, con respecto a controles sanos ($p < 0.05$) (figura 50)¹⁴⁰.

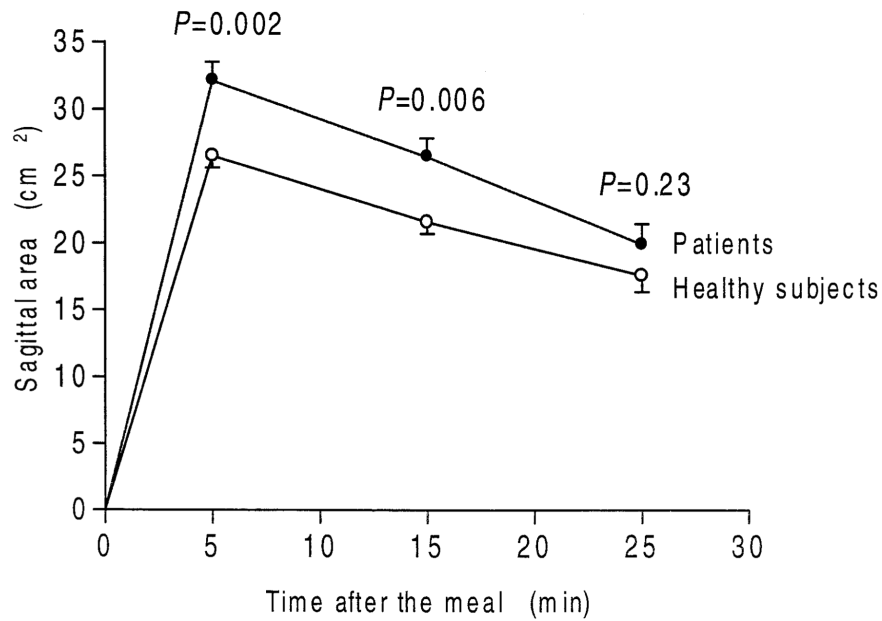


Figura 50: Cambios en el área sagital del estómago proximal, en cm², en el período postprandial, mediante ultrasonografía. La acomodación gástrica en pacientes con esofagitis por reflujo se encuentra aumentada con respecto a voluntarios sanos. ($p < 0.05$)¹⁴⁰.

Existe un subgrupo de pacientes con ERGE en los que la acomodación gástrica exagerada condiciona la retención de la comida ingerida en el estómago proximal, y desencadena, en el período postprandial, un mayor número de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior, un mayor porcentaje asociado a reflujo ácido, y a una mayor extensión proximal del reflujo, mediante el estímulo mantenido de los mecanorreceptores de elongación en el estómago proximal¹⁴¹.

1.4 Técnicas de estudio del proceso de acomodación gástrica.

Debido a la implicación de la acomodación gástrica en la fisiopatología de entidades clínicas muy prevalentes, existe un interés creciente en su medición, con técnicas, sin embargo, muy heterogéneas. El barostato gástrico ha sido el método primeramente empleado, como prueba funcional. Se considera el *gold standard* en el estudio del proceso de acomodación gástrica, sin embargo su naturaleza invasiva lo hace poco aplicable en la práctica clínica. Por ello se han desarrollado técnicas más confortables para el paciente. Las técnicas de imagen, basadas en los cambios volumétricos gástricos, son la ecografía abdominal, la resonancia nuclear magnética (RNM), y la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT). Se han propuesto también dos técnicas indirectas, el test de saciedad, y el test de sobrecarga de agua. En el futuro, se deben desarrollar técnicas más simples y aplicables en la práctica clínica e investigadora para el estudio del proceso de acomodación gástrica^{3, 142}.

1.4.1 Barostato gástrico.

Se considera la técnica de referencia para el estudio de la acomodación gástrica. Es el método principal empleado en estudios de investigación, a nivel de centros terciarios especializados, aunque, debido a su carácter invasivo y poco confortable, no ha alcanzado la práctica clínica. El desarrollo de la técnica se debe al grupo de la *Mayo Clinic*, Rochester¹⁴³, mientras que el estudio de la acomodación gástrica mediante barostato es empleado, fundamentalmente, por el grupo de la *Katholieke Universiteit Leuven*, Bélgica³⁰.

Procedimiento: El estudio se realiza tras 12 horas de ayuno. Se introduce un balón de polietileno, con un diámetro máximo de 17 cm, y una capacidad máxima de 1200 ml, por vía transesofágica, hasta el estómago proximal, comprobando radiologicamente su correcta colocación. El balón se encuentra conectado a un barostato mediante un tubo de polietileno de doble luz, que se fija al mentón del sujeto. El sujeto se sienta en un sillón ergonómico para mantener estable la posición gástrica, y, tras 30 minutos de adaptación al dispositivo, se realiza una distensión inicial del balón, a ritmo de 1 mmHg cada 2 minutos, hasta que se detecta la variación con la respiración, lo que indica contacto con la pared

gástrica, o hasta 30 ml. La presión a dicho volumen se denomina presión de distensión mínima (MDP). Se ha establecido, de forma arbitraria, $MDP + 2 \text{ mmHg}$ como presión basal (figura 51)^{30, 143, 144, 145, 146}.

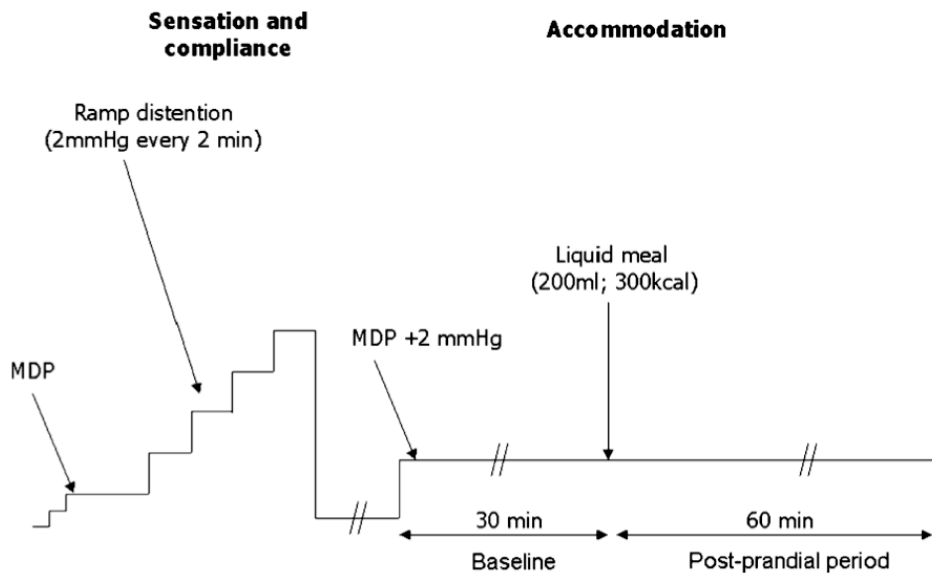


Figura 51: Procedimiento de estudio mediante barostato gástrico. Para el estudio de la *compliance* y la sensibilidad se realizan distensiones isobáricas de 2 mmHg cada 2 minutos, hasta que el sujeto notifica dolor, o bien el volumen del balón es de más de 1000 ml. Para el estudio de la acomodación gástrica se registra el volumen a $MDP + 2 \text{ mmHg}$ 30 minutos antes y 60 minutos después de la administración de una comida de prueba líquida estandarizada (300 kCal 200 ml)¹⁴⁶.

Para la evaluación de la acomodación gástrica, se registra el volumen intragástrico durante 30 minutos a $MDP + 2 \text{ mmHg}$, transcurrido ese tiempo, el paciente ingiere una comida de prueba líquida estandarizada, constituida por un preparado comercial hiperproteico hipercalórico, de 200 ml y 300 kCal. Se continúa registrando el volumen en los 60 minutos postprandiales. La acomodación gástrica se obtiene mediante la comparación del volumen medio los 30 minutos previos, y los 60 minutos posteriores, a la ingesta de la comida de prueba¹⁴⁶.

Ventajas: La técnica de barostato gástrico es la más empleada en la literatura científica, por lo que se considera el *gold standard* para el estudio del proceso de acomodación gástrica. Se trata de una prueba funcional, que permite el estudio de la sensibilidad y la *compliance* gástrica.

Desventajas: El procedimiento del estudio con barostato gástrico resulta incómodo, poco confortable, y estresante para el sujeto, lo cual imposibilita su empleo en la práctica clínica¹⁰. Además, la presencia del balón intragástrico interfiere con la fisiología gástrica normal. En un estudio sobre voluntarios sanos, se observa una respuesta motora antro-duodenal refleja, registrada como un aumento en el número y amplitud de contracciones, mediante manometría antro-duodenal, con la distensión del estómago proximal, a niveles inferiores al umbral de percepción (figura 52)¹⁴⁷.

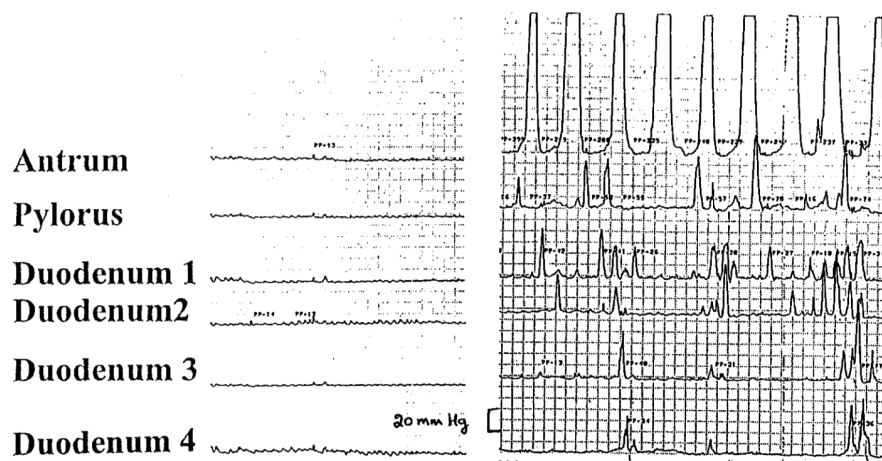


Figura 52: Actividad motora antro-duodenal, en voluntarios sanos, registrada mediante manometría, antes (registro izquierdo), y después (registro derecho), de la distensión del estómago proximal mediante balón intragástrico. Se observan un mayor número de contracciones, y de mayor amplitud, en estómago distal en respuesta a la distensión del estómago proximal ($p < 0.05$)¹⁴⁷.

En otro estudio sobre voluntarios sanos se demuestra, mediante ecografía, la relajación refleja del estómago distal, durante el estudio con barostato gástrico¹⁴⁸. Ambos estudios muestran que el balón intragástrico empleado en la

técnica de barostato altera la fisiología gástrica normal, desencadenando diferentes respuestas motoras reflejas (figura 53)¹⁴⁸.

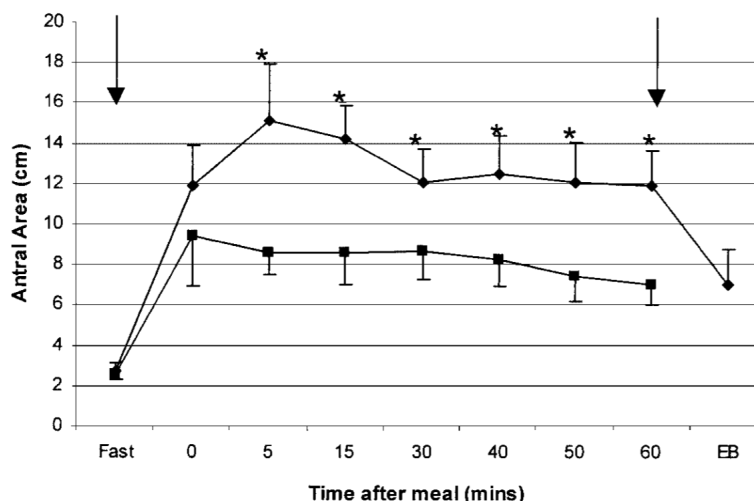


Figura 53: Área media del estómago distal, en centímetros, mediante ultrasonografía, durante estudio con barostato gástrico (trazado superior), y sin barostato (trazado inferior). El estudio con barostato gástrico induce, por sí mismo, la relajación del estómago distal. ($p < 0.05$)¹⁴⁸.

Mediante RNM se ha demostrado la diferente distribución intragástrica de la comida de prueba, con y sin barostato gástrico, lo que pone de manifiesto que el empleo de barostato no permite una medición fisiológica de la acomodación gástrica, sino influenciada por la presencia del balón intragástrico (figura 54)¹⁴⁹.

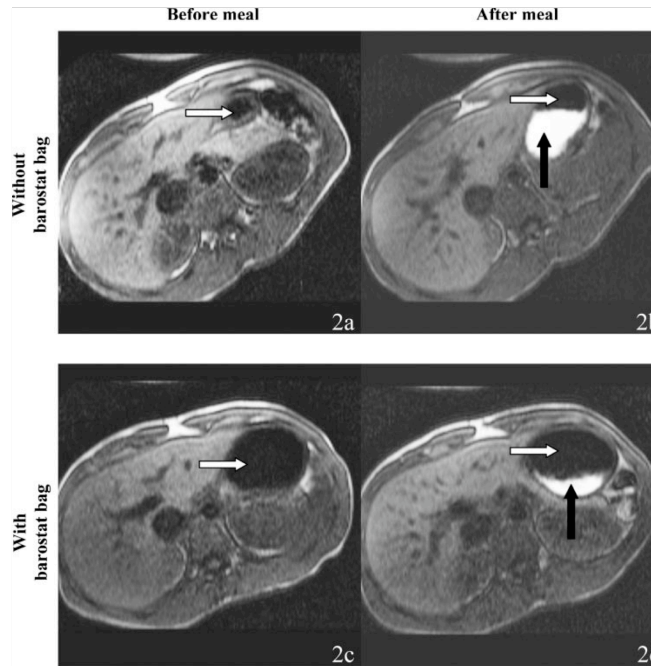


Figura 54: Imágenes transversales de RNM, en ayunas (imágenes superiores), y tras la administración de una comida líquida estandarizada de prueba de 200 ml 300 kCal marcada con gadolinio (imágenes derecha), sin (imágenes superiores), y con (imágenes inferiores) barostato gástrico. La distribución de la comida de prueba entre ambos grupos es diferente. El empleo de barostato gástrico no permite una medición fisiológica de la acomodación gástrica, sino influenciada por la presencia del balón intragástrico¹⁴⁹.

Otro aspecto desfavorable de la técnica es la difícil interpretación de los resultados obtenidos. Así como resulta útil en estudios comparativos entre grupos, en el contexto de ensayos clínicos terapéuticos y estudios fisiopatológicos, la variabilidad en los patrones de respuesta de acomodación gástrica en voluntarios sanos, dificulta la estandarización y obtención de valores de referencia poblacional. Hasta en un 20% de los casos se registran patrones de acomodación gástrica negativa, donde el volumen postprandial es menor que en ayunas (figura 55)¹⁴⁶.

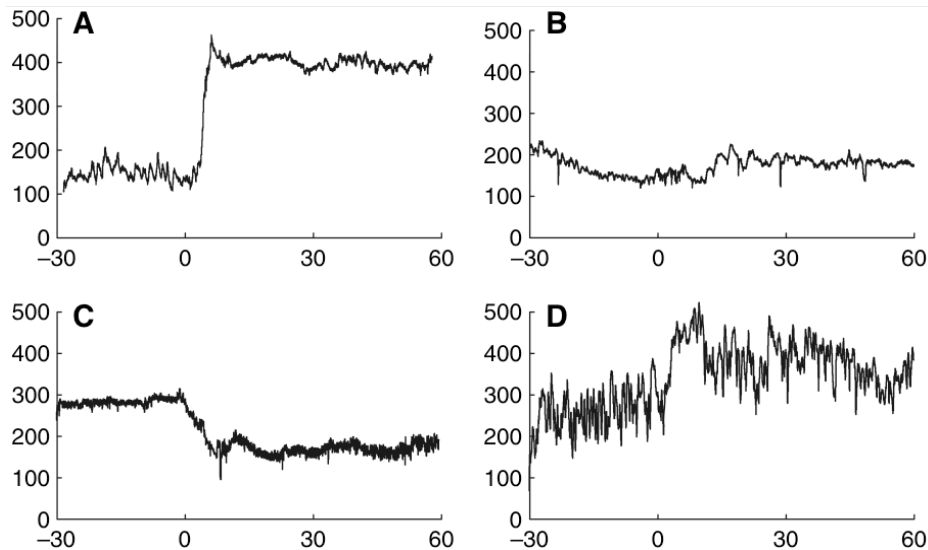


Figura 55: Estudio de la acomodación gástrica mediante barostato. Patrones de respuesta. A. Acomodación gástrica normal. B. Acomodación gástrica disminuida. C. Acomodación gástrica negativa. D. Contracciones fásicas persistentes en fundus gástrico¹⁴⁶.

Se ha realizado un estudio de validación del barostato gástrico para el estudio del proceso de acomodación gástrica. Se realiza el procedimiento en dos ocasiones, sobre voluntarios sanos y pacientes con dispepsia funcional, registrando la diferencia obtenida entre ambos estudios, delta. El coeficiente de variación intraindividual es del 19% para voluntarios sanos, y del 43% para pacientes con dispepsia funcional, la desviación estándar es de 100 ml en ambos grupos, sobre un cambio medio de 140 ml. La técnica se considera reproducible si la diferencia registrada entre ambos estudios (Delta) es limitada, si la desviación estándar (SD) es pequeña. Existe controversia sobre la interpretación de estos resultados, y la reproducibilidad de la técnica, interpretando la técnica tanto como reproducible¹⁵⁰, o como poco reproducible³, basándose en diferentes interpretaciones de una SD de 100 ml, sobre un cambio medio de 140 ml (figura 56)¹⁵⁰.

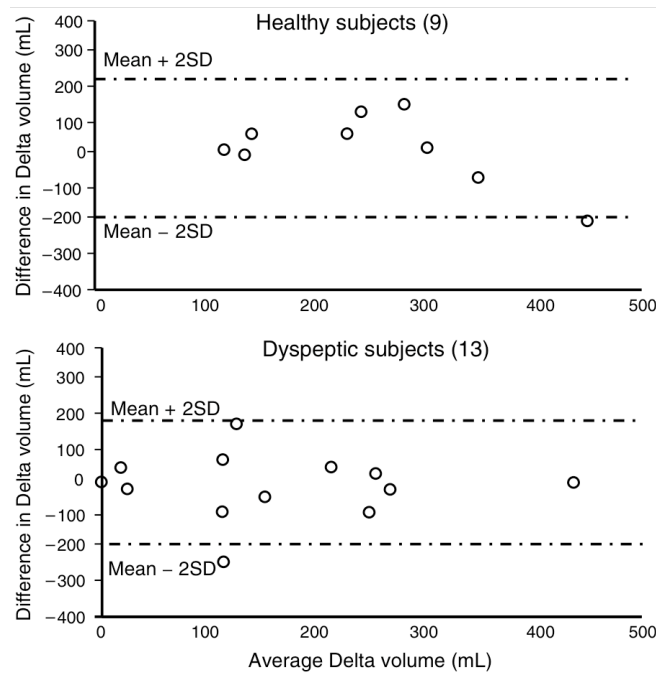


Figura 56: Gráficas de *Bland-Altman*. Variabilidad interindividual (Delta) en el estudio mediante barostato gástrico. Se realizan dos procedimientos espaciados en el tiempo, sobre voluntarios sanos y pacientes con dispepsia funcional. El coeficiente de variación intraindividual es del 19% para voluntarios sanos, y del 43% para pacientes con dispepsia funcional. La técnica es reproducible si la diferencia registrada entre ambos estudios (Delta) es limitada, si la desviación estándar (SD) es pequeña. La SD en ambos grupos es de 100 ml. Existe controversia en la interpretación de estos resultados y la reproductibilidad de la técnica^{3, 150}.

1.4.2 Tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT).

Esta técnica se basa en la capacidad de las células parietales y mucosas gástricas de captar del torrente sanguíneo, y excretar, ^{99m}Tc . El estudio de la acomodación gástrica mediante SPECT ha sido desarrollado por el grupo de la *Mayo Clinic*, Rochester⁸³.

Procedimiento: Tras la inyección intravenosa de ^{99m}Tc , se obtienen imágenes con una γ cámara, realizando, mediante un *software* específico, una reconstrucción en tres dimensiones del volumen gástrico. Se realiza una medición del volumen gástrico total en ayunas y postprandial, lo que permite la estimación de la respuesta de acomodación gástrica tras la ingesta de una comida de prueba líquida estandarizada, constituida por un preparado comercial

hiperproteico hipercalórico, de 300 ml y 450 kCal. La acomodación gástrica se obtiene mediante el cambio relativo del volumen gástrico total, que fundamentalmente ocurre a expensas del estómago proximal¹⁵¹. Otros autores sugieren la extrapolación del volumen del fundus gástrico sobre la imagen de SPECT¹⁵².

Ventajas: La principal ventaja es que se trata de una prueba no invasiva⁹. Permite, además, valorar la respuesta gástrica global a la ingesta de una comida de prueba en 3D. Empleando este método se ha descrito una disminución global del volumen gástrico en pacientes con dispepsia funcional (figuras 57, 58)⁸³.

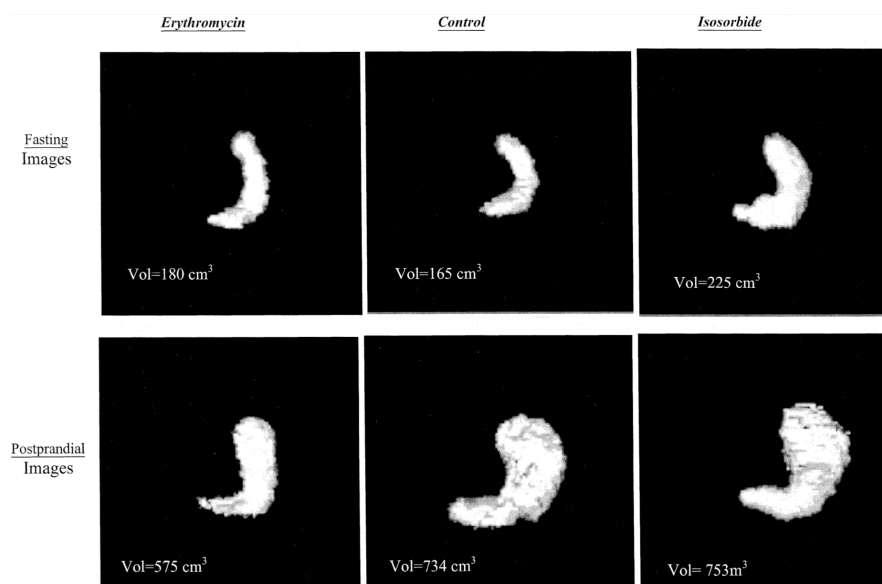


Figura 57: Imágenes tridimensionales en ayunas (imágenes superiores), y postprandiales (imágenes inferiores), obtenidas mediante SPECT, y reconstruidas en 3D mediante un *software* específico, en voluntarios sanos. Mediante la comparación de ambos volúmenes se obtiene una medida de la acomodación gástrica. En este estudio las imágenes se obtienen con infusión de eritromicina intravenosa (columna izquierda), y administración sublingual de dinitrato de isosorbida (columna derecha)⁸³.

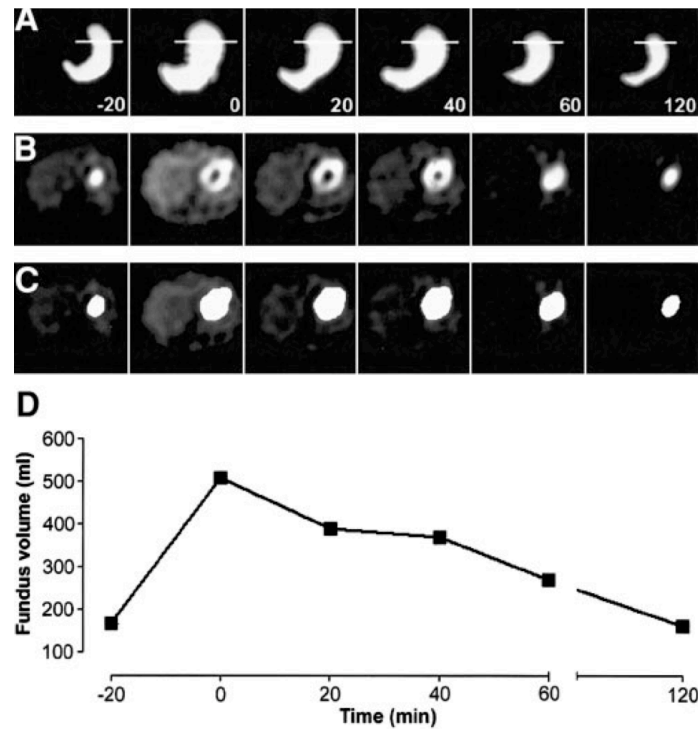


Figura 58: Estudio del proceso de acomodación gástrica mediante SPECT, con extrapolación de volumen del fundus gástrico, entre los 20 minutos previos, y los 120 minutos posteriores a la administración de una comida líquida de prueba estandarizada, de 200 ml 300 kCal. Cortes coronal (A), y transversos (B,C). Representación gráfica del volumen gástrico proximal (eje y), con respecto al tiempo (eje x)¹⁵².

Se ha realizado un estudio de validación de la técnica para la evaluación de la acomodación gástrica, sobre 10 voluntarios sanos, describiendo un coeficiente de variación intraindividual del 9% en ayunas, y del 8% en el período postprandial, y una desviación estándar de 75 ml, sobre un cambio medio de 450 ml, por lo que se concluye que la técnica es reproducible. Otro estudio sobre voluntarios sanos, y pacientes con dispepsia funcional, describe un 40% de pacientes con dispepsia funcional y acomodación gástrica alterada, resultados similares a los encontrados empleando barostato gástrico (figura 59)^{3, 83, 153}.

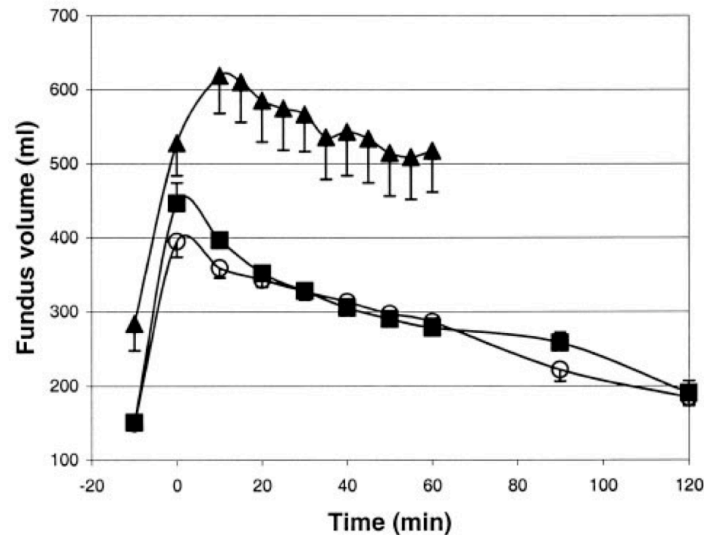


Figura 59: Volumen gástrico proximal, entre los 20 minutos antes, y los 60 minutos posteriores, a la administración de una comida líquida estandarizada de prueba 200 ml 300 kCal (tiempo 0), mediante barostato gástrico (línea superior), y SPECT, con extrapolación del volumen del fundus gástrico (línea inferior). Los volúmenes del estómago proximal registrados mediante SPECT son menores que mediante barostato gástrico ($p < 0.01$), debido a que la extrapolación del volumen del estómago proximal sobre la imagen de SPECT se realiza arbitrariamente, al no existir una clara separación anatómica¹⁵².

Desventajas: La principal desventaja es el empleo de isótopos radioactivos, lo que expone al sujeto de estudio a radiaciones ionizantes, limitando la posibilidad de realizar estudios repetidos sobre un mismo sujeto, y su empleo en embarazadas y edad pediátrica. Se ha descrito una variante técnica de SPECT que permite el empleo de una menor cantidad de radioisótopo, y es de esperar que en los próximos años se produzcan nuevas mejoras¹⁵². Por otro lado, la disponibilidad del equipamiento necesario es limitada y costosa. Las mediciones sólo pueden ser realizadas, al igual que con la RNM, en decúbito supino³.

Comparación entre SPECT y Barostato gástrico		
	SPECT	Barostato gástrico
Balón intragástrico	No	Sí
Invasiva	No	Sí
Discomfort del sujeto	No	Sí
Exposición radiológica	γ cámara	Fluoroscopia
Medición del estómago	Total	Proximal
Análisis de datos	Software de reconstrucción 3D	Software de conversión presión – volumen
Equipamiento	γ cámara	Barostato, balón intragástrico
Costes	Poco claros	Desconocidos
Medición sensitiva	No	Si

Tabla 4: Comparación entre SPECT y barostato gástrico para el estudio del proceso de acomodación gástrica¹⁵¹.

1.4.3 Resonancia nuclear magnética (RNM).

Se trata de una técnica muy segura y precisa que permite, en teoría, el estudio simultáneo de la anatomía gástrica, el vaciado y acomodación gástrica, y la distribución intragástrica de la comida de prueba. Sin embargo, la validez del método no ha sido demostrada y, por el momento, continúa siendo solamente una técnica prometedora³.

Procedimiento: Tras la administración por sonda nasogástrica, para evitar la ingesta de aire, de una comida de prueba líquida marcada con gadolinio, se realizan secuencias spin eco-T1 del área gástrica, obteniendo imágenes tridimensionales del estómago total. Realizando una comparación del volumen total en ayunas, y postprandial, que principalmente aumenta a expensas del estómago proximal, se obtiene una medida del proceso de acomodación gástrica (figura 60)⁵⁹.

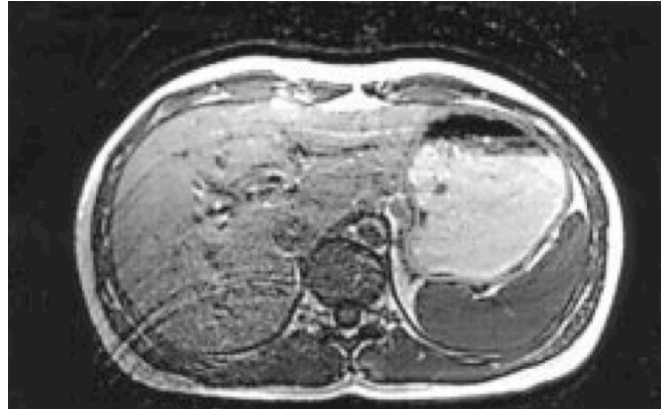


Figura 60: Corte axial, mediante RNM, 15 minutos tras la infusión intragástrica de una comida líquida de prueba (500 ml 550 kCal), marcada con gadolinio. La distribución de la comida de prueba se ve en blanco, y el aire intragástrico en negro⁶.

Ventajas: Se trata de una técnica segura, no invasiva, sin radiación del sujeto, que obtiene imágenes de alta resolución, pudiendo además realizar una reconstrucción tridimensional³.

Desventajas: La infusión de la comida de prueba líquida a través de sonda nasogástrica, para evitar la ingesta de aire puede resultar molesta y poco aceptable para el sujeto de estudio. Por otro lado, el equipamiento técnico no está disponible universalmente y los costes del procedimiento son elevados. La técnica aún no ha sido validada para el estudio de la acomodación gástrica³. Los volúmenes gástricos resultan técnica-específicos, y difieren entre SPECT y RNM¹⁵⁴.

1.4.4 Ultrasonografía.

Se trata de una técnica no invasiva y bien aceptada, sin embargo cuenta con importantes inconvenientes, la excesiva dependencia del operador, y la interposición de gas y estructuras anatómicas en algunos pacientes, que han impedido su empleo en la práctica clínica³.

Procedimiento: Mediante ultrasonografía convencional, a 3.5 MHz, se pueden obtener imágenes en dos dimensiones, calculando el área gástrica, y extrapolando, mediante cálculos matemáticos, el volumen gástrico¹⁵⁵.

Recientemente se ha descrito la técnica mediante ecografía 3D para la determinación de la acomodación gástrica (figuras 61, 62)^{82, 156}.

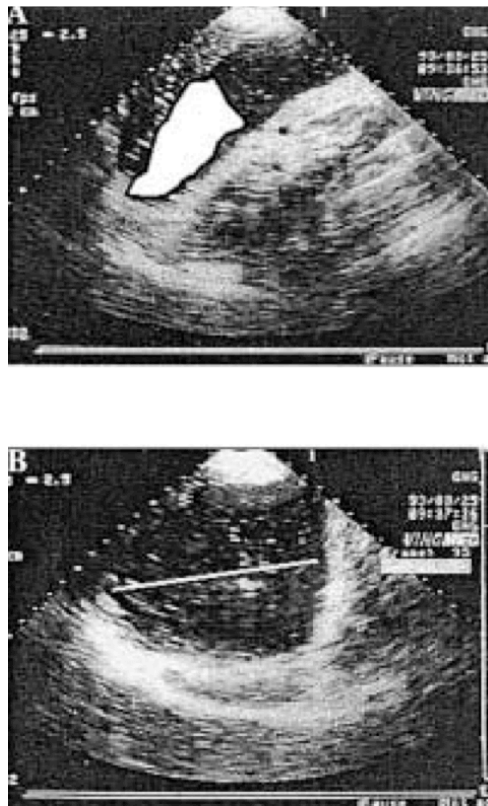


Figura 61: Estudio del proceso de acomodación gástrica mediante ecografía 2D. Se obtienen imágenes del estómago proximal, en ayunas (superior), y tras la ingesta de una comida líquida estandarizada (500 ml 300 kCal) (inferior). Sobre la imagen, se calcula el área y el volumen, comparando el volumen en ayunas, y postprandial³.

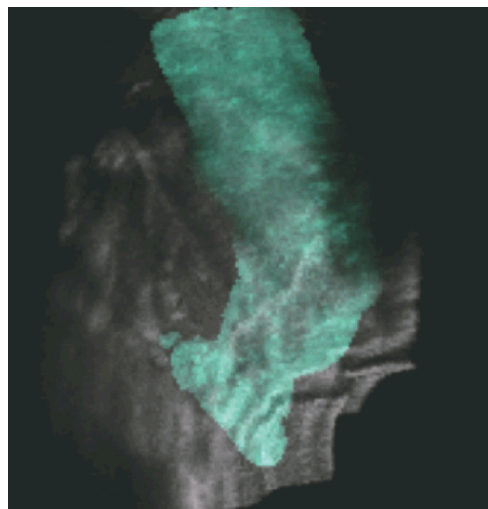


Figura 62: Estudio del proceso de acomodación gástrica mediante ecografía 3D. Reconstrucción del volumen gástrico total en ayunas y postprandial⁴.

Ventajas: El equipamiento técnico se encuentra disponible y accesible en la práctica clínica habitual, de bajo coste, no invasivo, no implica radiación⁴.

Desventajas: En un porcentaje de pacientes existen dificultades técnicas, por interposición de gas o estructuras anatómicas como las costillas, que limitan la ventana ecográfica. Por otro lado, su principal desventaja es que se trata de una técnica muy operador-dependiente, lo que ha dificultado su instauración en la práctica clínica³.

1.4.5 Test de saciedad.

Las técnicas previamente descritas evalúan la acomodación gástrica en función del cambio en el volumen gástrico tras la ingesta de una comida líquida estandarizada de prueba. Recientemente se ha propuesto la evaluación de la tasa a la que se alcanza el síntoma saciedad, con la ingesta continua, a un ritmo constante, de una comida de prueba líquida estandarizada, como una medida indirecta del proceso de acomodación gástrica¹⁵⁷. Algunos autores limitan el test de saciedad a la evaluación de los síntomas postprandiales, discutiendo la utilidad en la cuantificación de la respuesta de acomodación gástrica, debido a la dependencia de este método de la sensibilidad gástrica, y todos sus factores moduladores a nivel central³.

Procedimiento: Mediante una bomba de infusión, se llenan dos vasos, a un ritmo constante de 15-30 ml/min (test lento), o 100 ml/min (test rápido), con un preparado estandarizado líquido de prueba, de 1.5 kCal/ml (Ensure®, Clinutren®, Nutridrink®,...). El sujeto mantiene un ritmo de ingesta paralelo al ritmo de llenado de los vasos. A intervalos de 5 minutos, se registra el nivel del síntoma dispéptico saciedad, en una escala visual analógica, con un nivel entre 0 (umbral de percepción), a 5 (saciedad máxima), que determina la finalización del test. La cantidad de kCal ingeridas a la máxima saciedad se propone como una medida indirecta de la respuesta de acomodación gástrica¹⁵⁷.

El test de saciedad lento, a un ritmo de 15 ml/min, ha mostrado correlación con la acomodación gástrica alterada, determinada mediante barostato, en pacientes

con dispepsia funcional ($r = 0.71$, $p < 0.01$), con un valor de corte de 400 kCal, una sensibilidad del 92% y una especificidad del 86%¹⁵⁷. El test de saciedad rápido (100 ml/min), no se correlaciona con acomodación gástrica alterada (figuras 63, 64)¹⁵⁸.

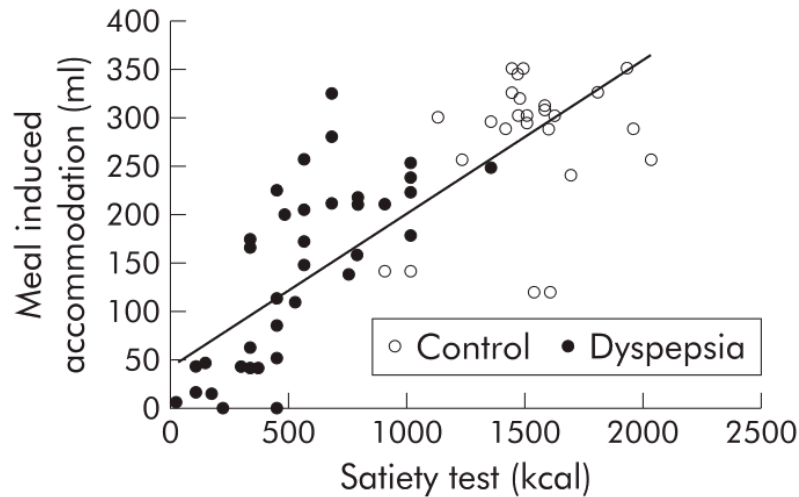


Figura 63: Relación entre el test de saciedad lento (15 ml/min), expresado como kCal a las que se alcanza la máxima saciedad, y acomodación gástrica, expresada en ml, determinada mediante barostato gástrico, en 37 pacientes con dispepsia funcional, y 25 controles sanos. Se observa una correlación positiva ($r = 0.71$, $p < 0.01$), además, se observa una menor ingesta calórica en pacientes con dispepsia funcional ($p < 0.01$)¹⁵⁷.

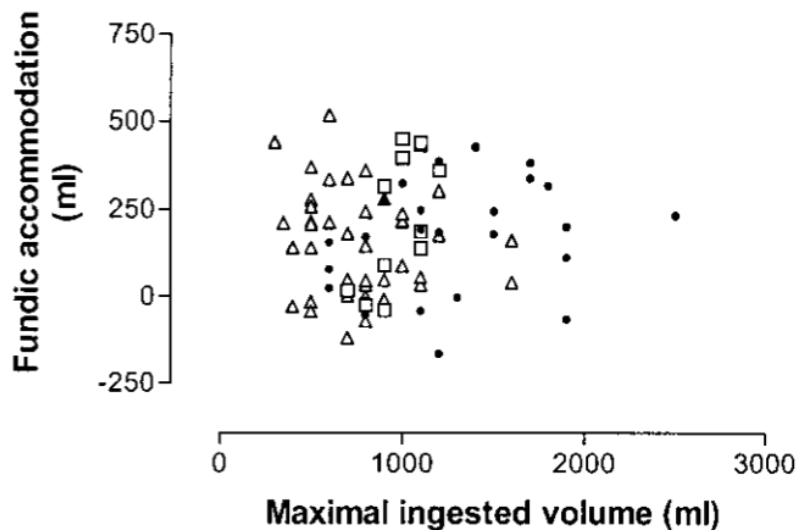


Figura 64: Relación entre test de saciedad rápido (100 ml/min), expresado en volumen al que se alcanza la saciedad máxima, y acomodación gástrica, determinada mediante barostato, en pacientes con dispepsia funcional, y controles sanos. No existe correlación entre ambas pruebas¹⁵⁸.

Comparando ambos tipos de test de saciedad, rápido (100 ml/min), y lento (15 ml/min), con el proceso de acomodación gástrica estudiado mediante barostato gástrico, se observa que el test rápido alcanza los niveles máximos de saciedad antes de que se alcance la máxima respuesta de acomodación gástrica, por lo que se propone el test de saciedad lento (15 ml/min) como test no invasivo para el estudio de la acomodación gástrica alterada (figura 65)¹⁵⁹.

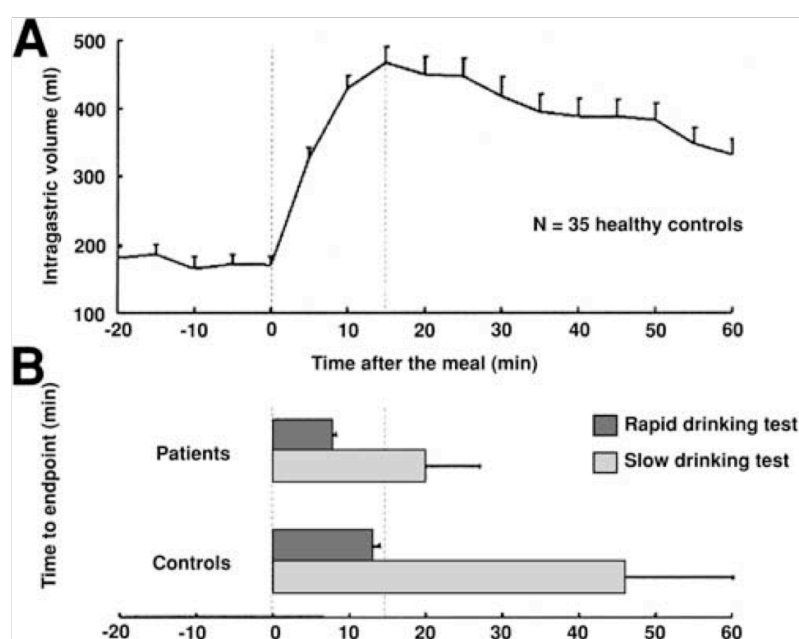


Figura 65: A. Acomodación gástrica, mediante barostato gástrico, en 35 voluntarios sanos. La ingesta de una comida líquida estandarizada de prueba de 200 ml 300 kCal induce una relajación en el estómago proximal, que se muestra como un aumento en el volumen, alcanzando el máximo en el minuto 15 postprandial. **B.** Duración del test de saciedad rápido (100 ml/min), y lento (15 ml/min), en pacientes con dispepsia funcional y controles sanos. Se observa que la duración del test de saciedad rápido es menor que el tiempo de respuesta de acomodación gástrica, tanto en pacientes como en controles sanos. Por tanto se propone el test de saciedad lento (15 ml/min) como método no invasivo para el estudio de la acomodación gástrica¹⁵⁹.

Comparando el test de saciedad lento, a un ritmo de 30 ml/min, con la respuesta de acomodación gástrica, mediante SPECT, en pacientes con dispepsia funcional, y controles sanos, no se observa correlación, concluyendo los autores que el test de saciedad lento no predice de forma precisa los cambios postprandiales en el

volumen del estómago proximal¹⁶⁰, sino que es reflejo de la tolerancia global a nutrientes, dado el papel de los enteropéptidos, especialmente la colecistoquinina, en la modulación de la sensibilidad gástrica (figura 66)^{160, 161}.

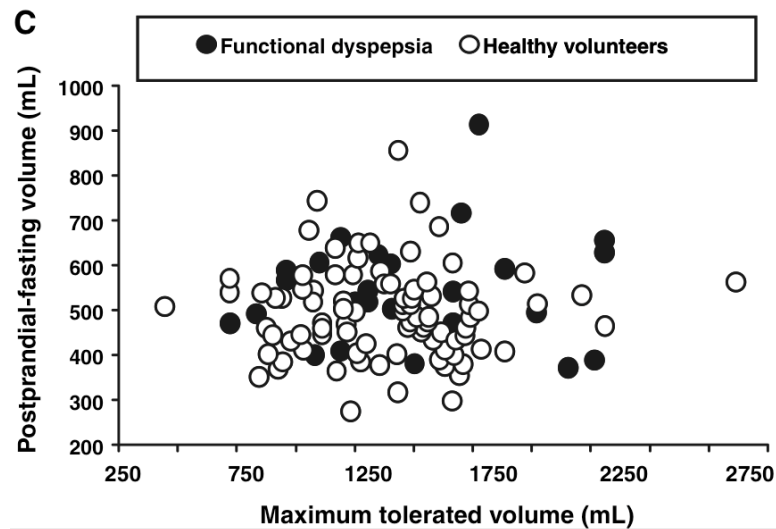


Figura 66: Relación entre el test de saciedad lento (30 ml/min), expresada como volumen al que se alcanza la saciedad máxima, y la respuesta de acomodación gástrica, estudiada mediante SPECT, expresada como diferencia entre el volumen medio en ayunas, y postprandial, en 35 pacientes con dispepsia funcional, y 85 controles sanos. No existe correlación entre ambas técnicas¹⁶⁰.

Se ha estudiado la reproductibilidad del test de saciedad lento sobre voluntarios sanos y pacientes con dispepsia funcional, mostrando una menor variabilidad en pacientes con dispepsia funcional que en voluntarios sanos, proponiendo el test de saciedad como un marcador de la tolerancia global a nutrientes, más que reflejo de un único fenómeno motor, la acomodación gástrica. Su alta reproductibilidad en pacientes con dispepsia funcional, lo convierte en un método atractivo para la valoración de síntomas inducidos por la ingesta, y la respuesta a intervenciones terapéuticas en pacientes con dispepsia funcional y acomodación gástrica alterada, más que como un método diagnóstico de acomodación gástrica alterada por sí mismo⁸.

Técnicas de estudio del proceso de acomodación gástrica		
Técnica	Ventajas	Desventajas
Barostato gástrico	<i>Gold standard</i> actual, permite evaluar además la sensibilidad y <i>compliance</i> gástrica.	Invasivo, poco confortable, no fisiológico, disponibilidad limitada a centros especializados.
SPECT	Imagen gástrica 3D, no invasivo, validado.	Isótopos radioactivos, posición supina, disponibilidad limitada a centros especializados.
RNM	Imagen gástrica 3D, no invasivo, no radiación.	Comida de prueba a través de sonda noasogástrica, posición supina, poco confortable, mal validado.
Ultrasonografía	No invasivo, no radiación, bajo coste, alta disponibilidad.	Operador-dependiente, impedimentos técnicos en algunos pacientes.
Test de saciedad	Simple, bajo coste, alta disponibilidad.	No se correlaciona con SPECT. Marcador de la tolerancia global a nutrientes más que de la acomodación gástrica.

Tabla 5: Técnicas de estudio del proceso de acomodación gástrica. Ventajas y desventajas³.

1.5 Técnicas de estudio del vaciado gástrico de líquidos.

1.5.1 Radioescintigrafía.

La técnica *gold standard* para el estudio del vaciado gástrico, tanto de líquidos como de sólidos, es la radioescintigrafía, que requiere la ingesta de una comida de prueba marcada con ^{99m}Tc , estudiando posteriormente, mediante γ cámara, la evolución en la distribución intragástrica, expresando la actividad remanente gástrica, en cada momento temporal, como porcentaje de la actividad inicial¹⁶⁹.

La curva obtenida de la fracción de retención de la comida de prueba frente a tiempo, se ajusta al modelo exponencial modificado de *Siegel*, $y(t)=1-(1-e^{\kappa t})^{\beta}$, donde $y(t)$ es la fracción de retención de la comida de prueba en el tiempo t , κ es a la tasa de vaciado gástrico por unidad de tiempo, y β es el punto de corte con el eje y , extrapolado en la parte final de la curva. Empleando las constantes κ y β se calculan el $t_{1/2}$ y t_{lag} de vaciado gástrico (figura 67)¹⁶².

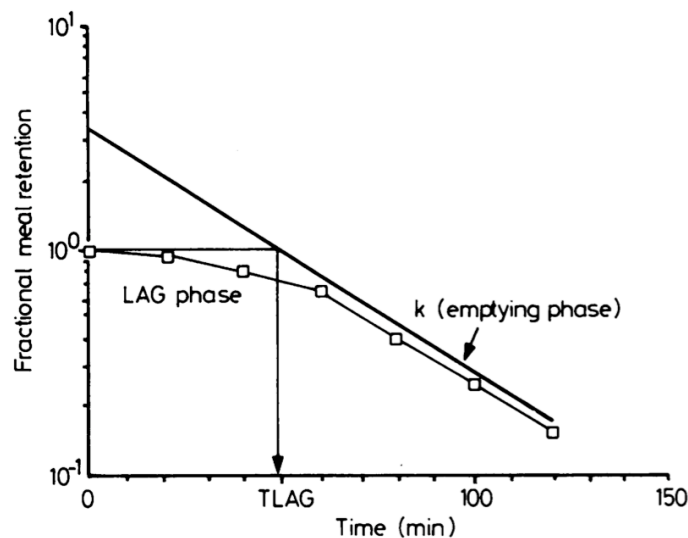


Figura 67: Naturaleza bifásica del vaciado gástrico. Representación de la fracción de retención de comida de prueba, marcada con ^{99m}Tc , con respecto al tiempo. Se observa una fase inicial lenta, denominada fase *lag*, seguida de una fase de vaciado lineal, donde κ es la tasa de vaciado por unidad de tiempo. La duración de la fase *lag* depende del tamaño de las partículas ingeridas (sólidos > líquidos), el contenido calórico, y la composición de macronutrientes¹⁶².

Existen diferencias en el patrón de vaciado gástrico de sólidos y líquidos. Las comidas de prueba sólidas presentan una fase inicial de vaciado gástrico lento, denominada fase *lag*, seguida de una fase de vaciado gástrico lineal más rápido (figura 65). Las comidas de prueba líquida no presentan fase *lag*, sin embargo, hay diferentes patrones en el vaciado gástrico inicial, dependiendo del tamaño de las partículas y el contenido calórico. El agua y la comida de bajo contenido calórico presentan una fase inicial rápida, seguida de una fase más lenta. La comida de alto contenido calórico presenta una fase inicial más lenta¹⁶³, que algunos autores consideran una fase *lag* (figuras 68, 69)¹⁶⁴.

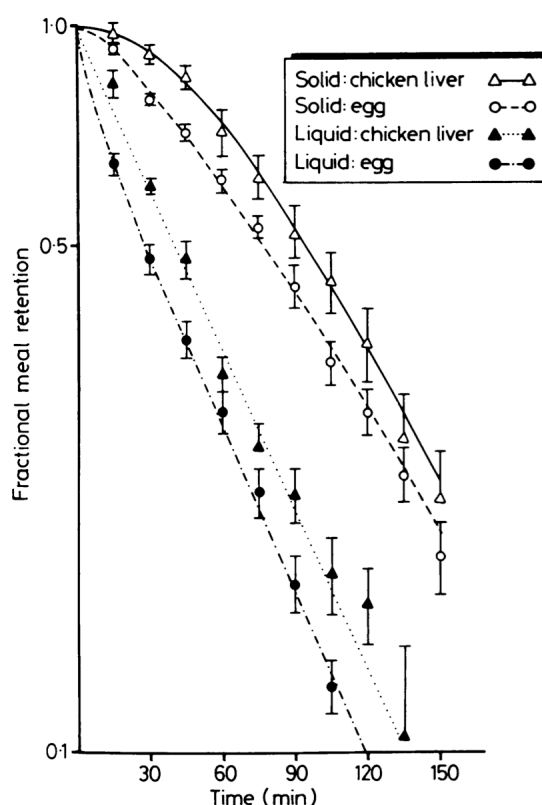


Figura 68: Estudio del vaciado gástrico mediante radioescintigrafía, en 24 voluntarios sanos, mostrando la fracción de retención gástrica de la comida de prueba marcada con radioisótopos. Con las comidas de prueba líquidas, se registra una fase inicial rápida, seguida de una fase lineal más lenta, mientras que con las comidas de prueba sólidas se registra una fase inicial más lenta, seguida de una fase lineal rápida¹⁶².

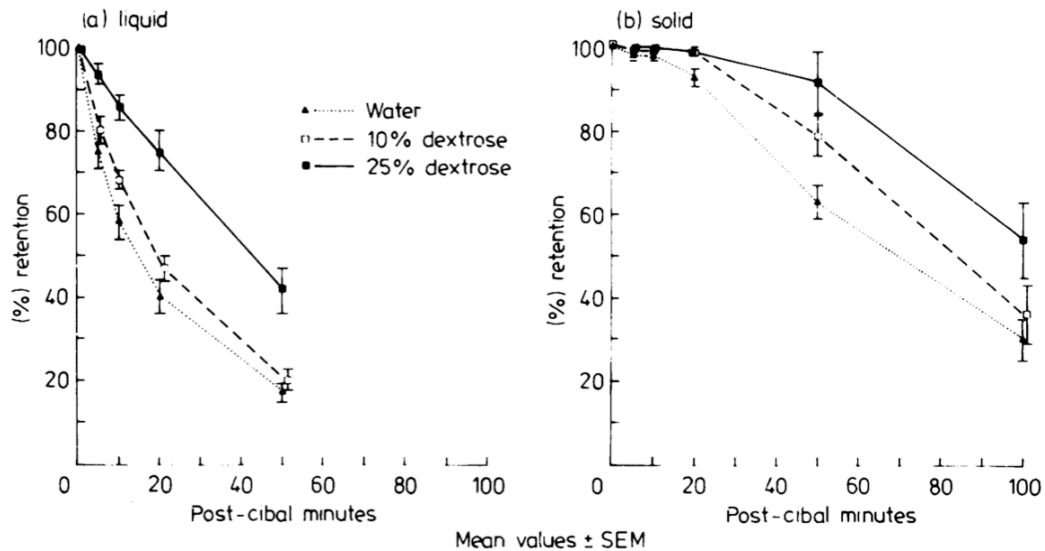


Figura 69: Estudio del vaciado gástrico mediante radioescintigrafía, empleando comidas de prueba líquida, y sólida, marcadas con radioisótopos. Con la comida de prueba sólida se observa una primera fase de vaciado gástrico lento, fase *lag*, seguida de una fase de vaciado lineal más rápido, mientras que con la comida de prueba líquida no existe fase *lag*. Hay diferentes patrones en el vaciado gástrico inicial de líquidos dependiendo del contenido calórico de la comida de prueba. El agua y la comida de bajo contenido calórico presentan una fase inicial rápida, seguida de una fase más lenta. La comida de alto contenido calórico presenta una fase inicial más lenta¹⁶³.

1.5.2 Test de aliento.

El primer trabajo científico en el que se emplea la tecnología de test de aliento con isótopos estables se publica en 1973¹⁶⁵. El desarrollo del test de aliento para el estudio del vaciado gástrico de líquidos tiene lugar a partir de 1991, cuando se describe por primera vez^{166, 167}.

Los isótopos de un elemento son átomos cuyo núcleo contiene el mismo número de protones, pero difieren en el número de neutrones. Los isótopos pueden ser inestables, o radioactivos, y estables. Para el carbono, existen en la naturaleza tres isótopos, el ^{14}C , radioactivo, y el ^{13}C y ^{12}C , estables. El ^{12}C es el isótopo predominante, con una abundancia del 98.89%, mientras que el ^{13}C supone el 1.11% del carbono estable en la naturaleza¹⁶⁸.

Principios: El test de aliento se basa en el empleo de un sustrato molecular sintético, en cuya estructura se incluyen uno o más átomos del isótopo estable del carbono ^{13}C , que se administra con una comida de prueba, líquida o sólida. El sustrato marcado con ^{13}C es absorbido a nivel duodenal, y metabolizado a nivel hepático, mediante oxidación, siguiendo la vía metabólica del Ciclo de *Krebs*, eliminándose finalmente el ^{13}C , en forma de $^{13}\text{CO}_2$, en el aire espirado. Se toman muestras de aliento espirado a intervalos regulares, obteniendo la curva de eliminación del $^{13}\text{CO}_2$. Mediante su procesamiento matemático, se obtienen los parámetros de vaciado gástrico¹⁶⁹.

El $^{13}\text{CO}_2$ en aire espirado proviene del ^{13}C administrado con la comida de prueba, y, en un pequeño porcentaje, de la oxidación de ácidos grasos y carbohidratos, en cuya estructura molecular está presente el ^{13}C , en el mismo porcentaje que en la naturaleza (1.11%). La cantidad de ^{13}C en el organismo humano, se denomina abundancia isotópica basal. El ratio de abundancia isotópica basal de ^{13}C sufre variaciones en función de la cantidad consumida en la dieta¹⁷⁰, y del gasto energético¹⁷¹. En humanos, se encuentra entre -19 y -26 ‰ (figura 70)^{172, 173}.

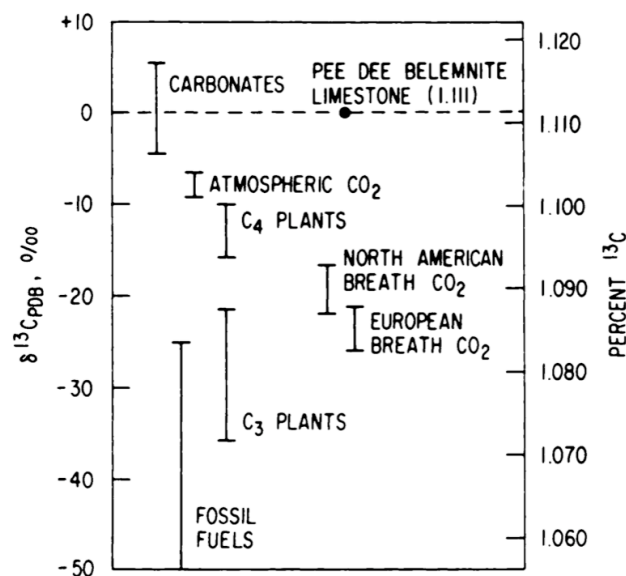


Figura 70: Abundancia isotópica de ^{13}C en la naturaleza, expresada en diferencia con respecto al estándar internacional, el mineral belemnita (*Pee Dee Belemnite*), $\delta^{13}\text{CPDB}$. En aire espirado en humanos se encuentra entre -19 y -26 ‰¹⁷².

El ^{13}C en la dieta proviene del $^{13}\text{CO}_2$ atmosférico, incorporado a la estructura vegetal durante el proceso de fotosíntesis. Existen dos vías de incorporación de CO_2 atmosférico, la vía C_3 , que emplea un intermediario de tres carbonos, y la vía C_4 , que emplea un intermediario de cuatro carbonos. Las plantas C_4 , que incluyen plantas de cultivo como el maíz y la caña de azúcar, tienen un enriquecimiento isotópico de ^{13}C de entre -9 y -17 ‰, significativamente mayor que las C_3 , que suponen el 95% de las especies terrestres, de entre -23 y -34 ‰¹⁷⁴. Los animales alimentados con C_4 , especialmente pollo de granja, presentarán también un alto nivel de ^{13}C en sus tejidos. También se encuentra un alto nivel de ^{13}C en productos elaborados a base de maíz, como algunos preparados de cereales, del tipo *Cornflakes*®, espesantes y gelificantes a base de almidón de maíz, empedados en repostería, platos precocinados, y salsas, como el tomate *ketchup*. En la tabla 6 se muestra el enriquecimiento isotópico de ^{13}C en alimentos comunes¹⁷⁰.

Meat and Meat Products	Mean SD		Fish and Fish Products	Mean SD	
Beef (Minced)	-29.27	0.17	Haddock	-19.74	0.31
Chicken (Breast)	-26.78	0.11	Herring (Smoked)	-23.31	0.22
Chicken (Breast; Baked)	-26.18	0.09	Mackerel (Smoked)	-24.12	0.23
Chicken (Breast; Cornfed)	-16.60	0.09	Mussels	-21.12	0.04
Chicken (Skin; Cornfed)	-17.79	0.19	Prawns	-19.31	0.16
Ham	-26.02	0.12	Salmon (Farmed)	-22.72	0.26
Lamb	-30.07	0.32	Trout (Brown; Wild)	-21.96	2.63
Pork	-26.10	0.31	Trout (Sea; Wild)	-17.13	2.25
Steak (Stewing)	-27.76	0.04	Tuna (Tinned; In Brine)	-17.42	0.32
Turkey	-26.41	0.11	Whiting	-18.97	0.12
			Whiting (Smoked)	-17.62	0.23
Vegetables			Fruit		
Broccoli	-25.90	0.23	Apple (Granny Smiths)	-26.84	0.03
Cabbage	-27.25	0.28	Banana	-26.55	0.09
Carrot	-29.50	0.18	Dates (Coated in caster sugar)	-23.80	0.27
Courgette	-26.70	0.29	Lemon	-27.32	0.11
Cucumber	-37.31	0.33	Mango	-25.44	0.07
Garden Peas (Frozen)	-27.50	0.20	Melon (Cantelope)	-28.44	0.04
Garlic	-27.00	0.06	Peach	-27.51	0.03
Lettuce	-29.37	0.13	Pear (Conference)	-29.81	0.02
Mushroom	-25.80	0.07	Pineapple (Fresh)	-14.62	0.14
Onion	-27.51	0.09	Strawberry	-27.72	0.33
Potato (Baked)	-27.94	0.08	Tomato	-28.77	0.11
Quorn	-13.25	0.28	Yam	-26.02	0.06
Cereals and Cereal Products			Milk and Milk Products		
American Oats	-27.08	0.41	Semi-Skimmed Milk	-29.38	0.08
Kellogg's Rice Krispies	-26.08	0.47	Natural Yogurt (Low Fat)	-27.05	0.07
Kellogg's Special K	-26.99	0.07	Brie (32% Fat)	-26.65	0.13
Safeway Cornflakes	-12.95	0.19	Cheddar Cheese (34% Fat)	-30.38	0.08
Scotts Porridge Oats	-28.07	0.11	Shropshire Blue Cheese	-29.60	0.22
Shredded Wheat	-27.29	0.21			
Weetabix	-27.38	0.35	Fats and Oils		
Bread (White)	-27.81	0.10	Butter (Lightly Salted)	-29.76	0.03
Bread (Wholemeal)	-28.05	0.09	Lard	-28.26	0.23
Fibrosol (Refined Cornstarch)	-11.56	0.11	Linseed Oil	-29.77	0.17
Polycose (Refined Cornstarch)	-11.29	0.15	Olive Oil	-29.59	0.35
Rice (Basmati)	-28.43	0.17	Rapeseed Oil	-30.03	0.05
Rice (White; Italian)	-27.71	0.04	Sunflower Oil	-30.59	0.44
			Walnut Oil	-27.72	0.25
Nuts and Pulses			Beverages		
Almonds (Flaked)	-28.37	0.10	Bovril	-23.59	0.26
Coconut (Desiccated; Sweetened)	-26.06	0.13	Cocoa	-30.39	0.31
Haricot Beans	-27.29	0.37	Coffee (Kenco)	-27.96	0.19
Lentils	-26.31	0.18	Drinking Chocolate (Cadburys)	-27.71	0.10
Peanuts	-28.62	0.12	Drinking Chocolate	-27.83	0.07
Red Kidney Beans	-27.85	0.25	South African White Wine	-31.74	0.49
Walnut	-28.67	0.25	Tea	-27.64	0.25
Sugars, Preserves and Snacks			Soups, Sauces and Miscellaneous		
Sugar (Beet)	-27.00	0.17	Heinz Tomato Ketchup	-16.22	0.10
Sugar (Cane)	-12.10	0.37	Lea & Perrins Worcester Sauce	-18.50	0.14
Biscuit (McVities Rich Tea)	-26.16	0.27	Soy Sauce	-16.82	0.47
Chocolate Syrup (Silver Spoon)	-26.27	0.05	White Wine Vinegar	-29.94	0.43
Potato Snack (Hula Hoops)	-28.86	0.06			

Tabla 6: Enriquecimiento isotópico de ^{13}C en alimentos comunes. Los vegetales C_4 , maíz y caña de azúcar, el pollo alimentado con maíz, y los derivados del maíz, cereales tipo *Cornflakes®*, y tomate *ketchup*, presentan un enriquecimiento isotópico de ^{13}C en torno a -15 ‰. Los vegetales y frutas C_3 , pescados, carnes, leche y derivados, y frutos secos, presentan un enriquecimiento isotópico de ^{13}C en torno a -25 a -30 ‰¹⁷⁰.

El ejercicio físico aumenta el ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ en aire espirado, a expensas de una mayor oxidación de ácidos grasos y glucógeno, que incorporan ^{13}C en su estructura molecular, con el consiguiente aumento en la producción de $^{13}\text{CO}_2$ ¹⁷¹.

Las muestras de aliento obtenidas se analizan mediante espectrometría, obteniendo el ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ en aire espirado, que se compara con el ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ de referencia internacional, expresando los resultados como la diferencia entre ambos (delta), en partes por mil (‰), siguiendo la formula: $\delta^{13}\text{CPDB} = ((\text{Ratio muestra} - \text{Ratio referencia}) / \text{Ratio referencia}) * 1000$ ^{169, 176}.

El valor de referencia para el ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, determinado por la Asociación Internacional de Energía Atómica (IAEA), sigue un estándar mineral, el ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ presente en la belemnita de la región *Pee Dee*, en Carolina del Sur, USA (*Pee Dee Belemnite*, PDB), cuyo valor es de 0.0112372 ‰¹⁶⁸.

La curva de eliminación de $^{13}\text{CO}_2$ ha sido definida matemáticamente estableciendo que la eliminación del $^{13}\text{CO}_2$, expresada como una integral en función del tiempo, cumple la función $y(t) = m\kappa\beta e^{-\kappa t}(1 - e^{-\kappa t})^{\beta-1}$, que es la primera derivada de la función del modelo exponencial modificado de *Siegel* para la radioescintigrafía, $y(t) = 1 - (1 - e^{-\kappa t})^b$. Además, se observa empíricamente que la forma de la curva de eliminación del $^{13}\text{CO}_2$, cumple con la función $y(t) = at^be^{-ct}$, una función gamma. Ambas funciones definen dos modelos que describen la eliminación de $^{13}\text{CO}_2$, el modelo integral, $y(t) = m\kappa\beta e^{-\kappa t}(1 - e^{-\kappa t})^{\beta-1}$, y el modelo empírico, $y(t) = at^be^{-ct}$, establecidos por *Ghoos*¹⁷⁷ y *Maes*¹⁶⁹ (figura 71).

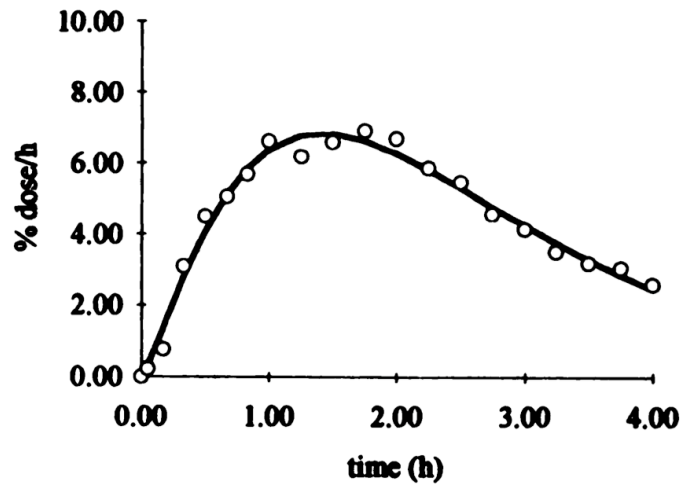


Figura 71: Curva de vaciado gástrico de una comida líquida de prueba (150 ml 250 Kcal) marcada con 100 mg de ^{13}C -Glicina, expresada como porcentaje de recuperación de dosis (%dosis/hora), frente al tiempo¹⁶⁹.

El procesamiento matemático de la curva de eliminación de $^{13}\text{CO}_2$ comienza con la transformación del $\delta^{13}\text{CPDB}$ en el porcentaje de recuperación de dosis de ^{13}C (PDR), expresado como porcentaje de recuperación de dosis por hora (%dosis/hora), que relaciona la cantidad de ^{13}C en cada muestra de aliento analizada con la cantidad de ^{13}C administrada en la comida de prueba^{178, 179}. La abundancia isotópica basal de ^{13}C debe ser lo más baja posible, para que su influencia sobre el PDR sea mínima. Además, se considera estable a lo largo del tiempo de test¹⁷⁹. Además, la producción y eliminación de CO_2 debe mantenerse estable, lo que se consigue con el sujeto en reposo durante la prueba¹⁸⁰, para evitar fluctuaciones en la eliminación de $^{13}\text{CO}_2$. La producción basal de CO_2 se ha estimado en $5 \text{ mmol} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ de superficie corporal¹⁸¹.

Las funciones $y(t) = m\kappa\beta e^{-\kappa t}(1 - e^{-\kappa t})^{\beta-1}$, correspondiente al modelo matemático integral de *Ghoos*¹⁷⁷, e $y(t) = 1 - (1 - e^{-\kappa t})^b$, correspondiente al modelo matemático empírico de *Maes*¹⁶⁹, se ajustan, mediante regresión no lineal empleando el método de mínimos cuadrados, a la curva del PDR(t) del sujeto, donde $a, b, c, m, \kappa, \beta$, son las constantes de regresión, que, cumpliendo las restricciones $a \geq 0, b \leq 100, c \geq 1, m \geq 0, \kappa \leq 100, \beta \geq 1$, varían su valor para minimizar el error de ajuste de los modelos integral y empírico al PDR(t)^{169, 177}.

Con los valores de las constantes de regresión a , b , c , m , κ , β , se calculan los parámetros de vaciado gástrico. El tiempo medio de vaciado gástrico, $t_{1/2}$, es el tiempo de vaciado del 50% de la comida de prueba, administrada, que corresponde al área bajo la curva hasta la mitad de la dosis de ^{13}C administrada, tomando el tiempo del test como infinito. El tiempo de fase *lag*, t_{lag} , definido por *Siegel*, como el tiempo de la fase inicial lenta, que va seguida de una fase de vaciado lineal¹⁶², que corresponde al punto de inflexión en la curva $\text{PDR}(t)$. El coeficiente de vaciado gástrico, GEC, un parámetro puramente matemático, determinado a partir del modelo empírico. El GEC depende de la tasa de aparición y desaparición de $^{13}\text{CO}_2$ en aire espirado, de las pendientes ascendente y descendente de la curva $\text{PDR}(t)$, por lo que se considera un índice global de la tasa de vaciado gástrico (tabla 7, figura 72)^{169, 177}.

	Modelo de <i>Maes</i> ¹⁶⁹	Modelo de <i>Ghoos</i> ¹⁷⁷
Función de ajuste	$y(t)=at^be^{-ct}$	$y(t)=m\kappa\beta e^{-\kappa t}(1-e^{-\kappa t})^{\beta-1}$
$t_{1/2}$	$\int_0^{0.5} \text{PDR}(t) dt$	$t_{1/2}=(-1/\kappa)*\ln(1-2^{-1/\beta})$
t_{lag}	$\int_0^{\text{max}} \text{PDR}(t) dt$	$t_{\text{lag}}=\ln(\beta)/\kappa$
GEC	$\ln(a)$	-

Tabla 7: Funciones de ajuste a la curva $\text{PDR}(t)$ y fórmulas de cálculo de los parámetros de vaciado gástrico de *Maes*¹⁶⁹ y *Ghoos*¹⁷⁷.

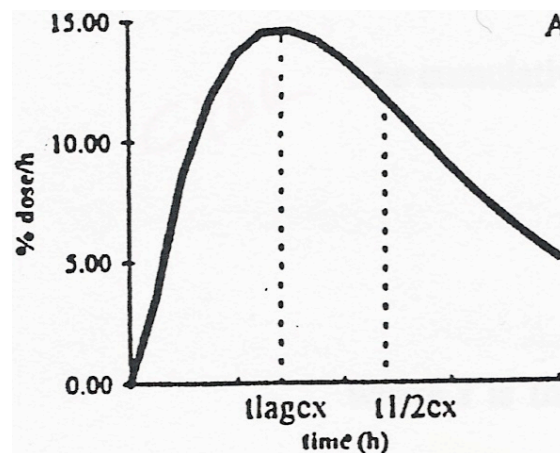


Figura 72: Curva de eliminación de $^{13}\text{CO}_2$, transformada en curva $\text{PDR}(t)$. El $t_{1/2}$ representa el área bajo la curva hasta el 50% de eliminación de $^{13}\text{CO}_2$, y el t_{lag} el área bajo la curva hasta el punto de inflexión, cuando comienza la fase de vaciado lineal¹⁶⁹.

Estudios de validación del test de aliento de vaciado gástrico de líquidos:

Los estudios de validación de una técnica diagnóstica se realizan frente a la técnica *gold standard* establecida, o bien demostrando sensibilidad frente a cambios en los parámetros estudiados inducidos mediante fármacos con efectos demostrados sobre dichos parámetros.

Se han realizado dos estudios de validación del test de aliento de vaciado gástrico del líquidos frente a radioescintigrafía. El primero de ellos emplea como sustrato 150 mg de ^{13}C -acetato sódico, y como comida de prueba un preparado nutricional estandarizado de 250 ml 225 kCal¹⁸², y el segundo 100 mg de ^{13}C -glicina, y una comida de prueba mixta consistente en un huevo, dos rebanadas de pan y 5g de margarina, como trazador de fase sólida, y 150 ml de agua como trazador de fase líquida, con un contenido calórico total de 250 kCal¹⁶⁹.

En el primer estudio de validación, sobre 20 voluntarios sanos y 11 pacientes con dispepsia funcional, se emplea una comida líquida de prueba (250 ml 225 kCal), marcada con 150 mg de ^{13}C -acetato sódico y 45 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -albúmina, midiendo simultáneamente mediante test de aliento y radioescintigrafía, el porcentaje de recuperación de dosis en el $^{13}\text{CO}_2$ espirado, y la fracción de retención de la comida de prueba. Se obtiene el parámetro $t_{1/2}$ mediante ambas técnicas, observando una fuerte correlación positiva entre el $t_{1/2}$ obtenido mediante test de aliento y mediante radioescintigrafía ($r=0.95$ $p<0.05$). Existe un retardo en la eliminación de ^{13}C en aire espirado de 49 minutos, con respecto al vaciado gástrico determinado mediante radioescintigrafía, que corresponde al tiempo de absorción y oxidación hepática del ^{13}C -acetato sódico. Se establece una relación lineal entre el $t_{1/2}$ obtenido mediante test de aliento (y), y el $t_{1/2}$ obtenido mediante radioescintigrafía (x), que cumple la ecuación $y=1.15x+49$. Los autores concluyen que el test de aliento con ^{13}C -acetato sódico refleja de forma precisa los parámetros de vaciado gástrico, realizando las correcciones matemáticas correspondientes al tiempo de absorción y metabolismo del ^{13}C -acetato sódico, 49 minutos, y el factor de corrección lineal, 1.15 (figura 73)¹⁸².

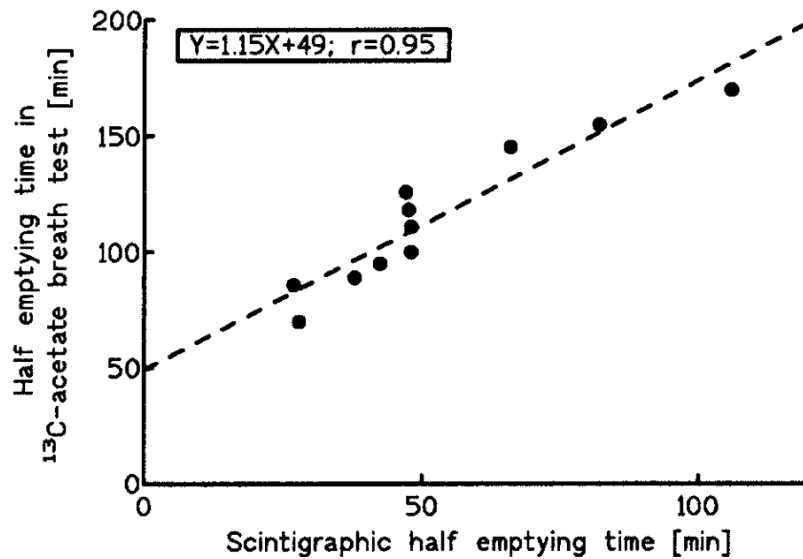


Figura 73: Relación entre test de aliento y radioescintigrafía para el vaciado gástrico de líquidos¹⁸². Se obtiene el $t_{1/2}$ de vaciado gástrico de una comida líquida estandarizada de prueba (250 ml 225 kCal), marcada con 150 mg de ¹³C-acetato sódico y 45 MBq de ^{99m}Tc-albúmina, medido simultáneamente mediante test de aliento y radioescintigrafía. Existe una correlación positiva fuerte entre el parámetro $t_{1/2}$ obtenido con ambas técnicas ($r=0.95$ $p<0.05$), con una relación lineal, que cumple la ecuación $t_{1/2}$ test de aliento = $1.15 \cdot t_{1/2}$ escintigrafía + 49.

Con el fin de estudiar directamente el tiempo de absorción y metabolismo del ¹³C-acetato sódico se realiza un estudio, sobre tres voluntarios sanos, administrando 150 mg de sustrato disueltos en 100 ml de agua, por vía oral, e intraduodenal. Por vía intraduodenal se registra un pico de eliminación a los 14 ± 1 minutos, mientras que por vía oral se registra el pico a los 39 ± 2 minutos, calculando un tiempo medio de absorción y metabolismo del ¹³C-acetato sódico de 53 minutos. Mientras que, mediante comparación de test de aliento con radioescintigrafía, se registra un retardo, equivalente al tiempo de absorción y metabolismo del ¹³C-acetato sódico, de 49 minutos (figura 74)¹⁸².

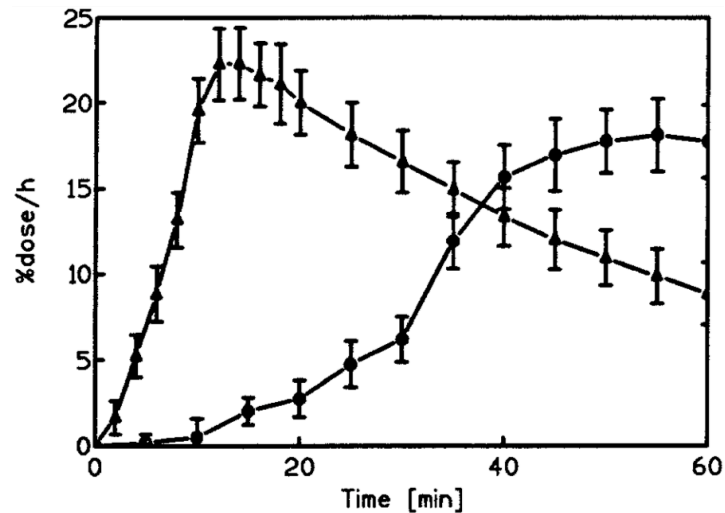


Figura 74: Tiempo de absorción y metabolismo del ^{13}C -acetato sódico. Se obtiene el porcentaje de recuperación de dosis de ^{13}C en aire espirado (%dosis/hora), expresada como media \pm error estándar de la media, en tres voluntarios sanos, tras la administración de 150 mg de ^{13}C -acetato sódico disuelto en 100 ml de agua, por vía oral e intraduodenal. Se observa un retardo en la eliminación de $^{13}\text{CO}_2$ cuando se administra por vía oral, de 39 ± 2 minutos. El $t_{1/2}$ de absorción y metabolismo del ^{13}C -acetato sódico es de 53 minutos¹⁸².

Un segundo estudio de validación, emplea una comida de prueba sólida, con 150 ml de agua como trazador de fase líquida, marcada con 100 mg de ^{13}C -glicina, y 110 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Albúmina, estudiando el vaciado de forma simultánea mediante test de aliento y radioescintigrafía. Encuentra una buena correlación en el $t_{1/2}$ obtenido con cada técnica ($r=0.91$, $p<0.05$). Existe una relación lineal entre ambos parámetros, determinando un retraso de 70 minutos entre el $t_{1/2}$ mediante test de aliento (y), y el $t_{1/2}$ obtenido mediante radioescintigrafía (x), correspondiente al tiempo de absorción y metabolismo de la ^{13}C -glicina. Se establece también un factor de corrección de 0.97, de forma que $y=0.97x+70$ (figura 75)¹⁶⁹.

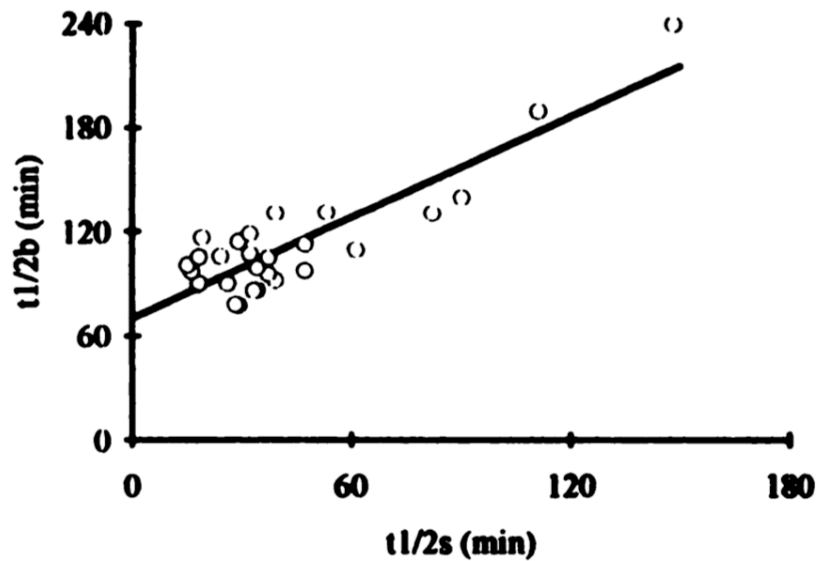


Figura 75: Relación entre test de aliento y radioescintigrafía para el vaciado gástrico de líquidos¹⁶⁹. Se obtiene el $t_{1/2}$ de vaciado gástrico de una comida líquida de prueba (150 ml 250 kCal), marcada con 100 mg de ^{13}C -glicina y 110 MBq de $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -albúmina, medido simultáneamente mediante test de aliento y radioescintigrafía. Existe una correlación positiva fuerte entre el parámetro $t_{1/2}$ obtenido con ambas técnicas ($r=0.91$ $p<0.05$), con una relación lineal, que cumple la ecuación $t_{1/2 \text{ test de aliento}} = 0.97 * t_{1/2 \text{ escintigrafía}} + 70$.

La tecnología de test de aliento con isótopos estables proporciona un método no invasivo, que no implica radiación, bien aceptado por el paciente, fácil de realizar, y disponible tanto en centros especializados como no especializados, y a nivel de atención primaria, debido a que, por la estabilidad del $^{13}\text{CO}_2$, las muestras pueden ser enviadas a centros analíticos por correo. El test de aliento con ^{13}C -acetato sódico para el estudio del vaciado gástrico de líquidos proporciona además unos resultados fidedignos, con respecto a la radioescintigrafía¹⁸³.

2. Justificación.

El proceso de acomodación gástrica está profundamente implicado en el fisiopatología de la dispepsia funcional. Hasta el 40% de los casos de dispepsia funcional presenta una acomodación gástrica deficitaria, sobre todo asociada al síntoma saciedad precoz. La prevalencia anual de dispepsia en Europa y EEUU es del 25%, suponiendo entre el 2-5% de las consultas de atención primaria. En torno al 60% de los casos de dispepsia responde a dispepsia funcional.

Frente la alta prevalencia de dispepsia funcional, los métodos de valoración del proceso de acomodación gástrica son invasivos o poco aplicables en la práctica clínica. Por tanto, es necesario desarrollar un método no invasivo, que no implique radiación, universalmente disponible, aceptable para el sujeto de estudio, y técnicamente fiable.

Mediante la comparación en el vaciado gástrico de dos comidas líquidas de diferente volumen, e igual composición de macronutrientes y contenido calórico total, se pueden valorar los mecanismos gástricos de adaptación al volumen recibido, el proceso de acomodación gástrica. Empleando tecnología de test de aliento para ello, se desarrolla un procedimiento simple y de bajo coste, lo que permite una generalización de su uso, en protocolos de investigación y de actuación clínica, aprotando así una herramienta idónea para el manejo de la dispepsia funcional.

3. Objetivos.

3.1 Objetivo principal.

Desarrollo de un test de aliento con isótopos estables para el estudio del proceso de acomodación gástrica, empleando el test de aliento para el estudio del vaciado gástrico de líquidos.

3.2 Objetivos secundarios.

Determinación, en voluntarios sanos, de la influencia de las propiedades de la comida líquida de prueba administrada, volumen y densidad calórica, en el vaciado gástrico, medido mediante test de aliento.

Determinación, en voluntarios sanos, de la influencia del sexo, peso, talla, índice de masa corporal, y superficie corporal, en el vaciado gástrico de líquidos, medido mediante test de aliento.

Determinación, en voluntarios sanos, de la relación entre la presencia e intensidad de síntomas digestivos, las características de la comida líquida de prueba administrada, y los parámetros de vaciado gástrico, obtenidos mediante test de aliento.

Obtención de valores de referencia del test de aliento para el estudio del vaciado gástrico de líquidos.

Obtención de valores de referencia del test de aliento para el estudio de la acomodación gástrica.

4. Sujetos y Métodos.

4.1 Diseño experimental.

Se realiza un estudio experimental abierto sobre voluntarios sanos, de ambos sexos, y con diferentes parámetros de antropometría y composición corporal, a los que se administran cuatro comidas de prueba de diferente volumen (ml) y densidad calórica (kCal/ml), a igual contenido calórico total (kCal) y composición de macronutrientes, obteniendo, mediante test de aliento, los parámetros de vaciado gástrico de líquidos de cada una de ellas y el cambio porcentual entre comidas. Se determina la influencia de la comida de prueba administrada, el sexo, peso, talla, índice de masa corporal, y superficie corporal sobre los parámetros de vaciado gástrico.

Además, se estudia el efecto de la comida de prueba administrada en la generación de síntomas digestivos, y la relación entre los síntomas y los parámetros de vaciado gástrico.

Protocolo de estudio: Se obtienen los parámetros del sujeto sexo, peso, talla, índice de masa corporal, y superficie corporal. Se realizan los test de aliento de vaciado gástrico en cuatro visitas, espaciadas 7 ± 2 días entre sí, administrando en cada visita una comida de prueba diferente. Se registra la ocurrencia e intensidad de síntomas digestivos diez minutos tras finalizar la ingesta de cada comida de prueba. El plan de trabajo se detalla en la tabla 8.

Calendario de visitas y plan de trabajo				
	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Cronología	Día 0	Día 7 \pm 2	Día 14 \pm 2	Día 21 \pm 2
Comprobación criterios de inclusión y exclusión	X			
Consentimiento informado	X			
Obtención de peso, talla, IMC, BSA	X			
Consumo de fármacos	X	X	X	X
Test de aliento de vaciado gástrico	X	X	X	X
Cuestionario de síntomas	X	X	X	X
Comida de prueba 1	X			
Comida de prueba 2		X		
Comida de prueba 3			X	
Comida de prueba 4				X

Tabla 8: Plan de trabajo.

4.2 Sujetos. Voluntarios sanos. Criterios de inclusión y exclusión.

Los voluntarios se obtienen de la población de estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, mediante charlas donde se informa de los objetivos del estudio, métodos, fuentes de financiación, afiliaciones institucionales de los investigadores, beneficios calculados, riesgos previsibles, e incomodidades derivadas del estudio.

Criterios de inclusión y exclusión: Los criterios de inclusión y exclusión, expuestos en la tabla 9, se aplican, mediante entrevista telefónica, al conjunto de sujetos voluntarios. Los sujetos que cumplen los criterios de inclusión, y no presentan ningún criterio de exclusión, son citados para una entrevista personal, donde se explica pormenorizadamente el protocolo de estudio.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión	Criterios de retirada
Los sujetos que cumplan los siguientes criterios serán incluidos en el estudio.	La presencia de alguno de los siguientes criterios excluyen al sujeto del estudio.	La presencia de alguno de los siguientes criterios implican la retirada del sujeto del estudio.
Voluntarios sanos.	Sujetos incapaces, o que se niegan a cumplir el calendario de visitas.	El sujeto no acude a las visitas programadas.
Edad entre 18-75 años.		El sujeto consume cualquiera de los siguientes fármacos durante el estudio: (*) inhibidores de la bomba de protones, opiáceos, inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, antidepresivos tricíclicos, anticolinérgicos, antidopaminérgicos, somatostatina, octeótrido, eritromicina, sildenafil.
Sexo masculino o femenino.	Sujetos con enfermedad pulmonar restrictiva severa asociada a la excreción limitada de CO ₂ .	
Índice de Masa Corporal (IMC) entre 20 y 32 kg/m ² .	IMC menor de 20, mayor de 32 kg/m ² .	
	Consumo de tabaco.	
	Embarazo o lactancia.	
	Gastroparesia de cualquier etiología.	
	Presencia de enfermedades intercurrentes: cardiovasculares, renales, hepáticas, pulmonares, mentales, neoplasia no tratada	
	Toma crónica o puntual, en los 14 días previos al inicio del estudio, de alguno de los siguientes fármacos: (*)	

Tabla 9: Criterios de inclusión, exclusión, y retirada del estudio.

Consentimiento informado: Tras la descripción del protocolo de estudio, y tras asegurarse de que cada sujeto comprende la información suministrada, se solicita el consentimiento informado por escrito, donde constan la naturaleza y objetivos del proyecto, el procedimiento, los beneficios y riesgos de la participación, el tratamiento del conjunto de datos de carácter personal, así como de los resultados y nuevos hallazgos, la compensación económica, y las consideraciones éticas del proyecto.

4.3 Métodos.

4.3.1 Parámetros antropométricos y de composición corporal.

Peso: Se obtiene con el sujeto descalzo y con ropa ligera, mediante una báscula médica Seca® con una precisión de 50g.

Talla: Se obtiene con el sujeto descalzo, en posición vertical y con la cabeza en el plano de Frankfurt, mediante un estadiómetro *Holtain-Harpenden*, con precisión de 1 milímetro.

Índice de Masa Corporal (IMC): Se obtiene mediante la fórmula de *Quetelet*, que relaciona el peso (kg), y la talla (m), $IMC = \text{peso} / \text{talla}^2$. Se emplean los criterios de la Organización Mundial de la Salud para la tipificación del estado nutricional de los sujetos según el IMC (tabla 10)¹⁸⁵.

Clasificación internacional del estado nutricional con respecto al IMC

IMC (Kg/m ²)	Estado nutricional
≤ 18.4	Bajo peso
18.5 – 24.9	Normopeso
25-29.9	Sobrepeso
≥ 30	Obesidad
30-34.9	Obesidad tipo I
35-39.9	Obesidad tipo II
≥ 40	Obesidad tipo III

Tabla 10: Clasificación internacional de la OMS del estado nutricional en función del IMC¹⁸⁵.

Superficie Corporal (BSA): Se obtiene mediante la fórmula de *Haycock*¹⁸⁶, que relaciona el peso, en kilogramos, y la talla, en centímetros:

$$BSA = 0.024265 * \text{talla}^{0.42246} * \text{peso}^{0.51456}.$$

4.3.2 Procedimiento del test de aliento de vaciado gástrico.

Para el estudio se emplean cuatro comidas de prueba, líquidas, de diferente volumen y densidad calórica, e igual contenido calórico y composición de macronutrientes, marcadas con 100 mg de ^{13}C -acetato sódico, Eurisotop®, *Gif-Sur-Yvette*, Francia. En su elaboración se emplea un preparado hiperproteico e hipercalórico estandarizado, Clinutren 1.5®, Nestlé®, y diferentes cantidades de agua mineral Cabreiroá® (tablas 11, 12, 13).

CLINUTREN 1.5® (Nestlé®)			
COMPOSICIÓN NUTRICIONAL	Unidades	Vainilla (por 100 ml)	Chocolate (por 100 ml)
ENERGÍA	kCal	150	150
	KJ	630	630
PROTEÍNAS (15%)	g	5.6	5.6
CARBOHIDRATOS (55%)	g	21	21
azúcares	g	5.2	5.3
Fibra	g	<0.5	<0.5
lactosa	g	<0.25	<0.25
GRASAS (30%)	g	5.0	5.0
saturadas	g	0.7	0.7
monoinsaturadas	g	1.9	1.9
ácidos grasos esenciales	g	2.3	2.2
ácido linoleico	g	2.0	1.9
ácido α linolénico	g	0.3	0.3
Colesterol	mg	<5.0	<5.0
MINERALES			
Sodio	mg	80	65
Potasio	mg	170	150
Calcio	mg	80	80

Fósforo	mg	80	80
Magnesio	mg	30	30
Cloro	mg	150	75
Hierro	mg	1.7	1.7
Zinc	mg	1.5	1.5
Cobre	mg	0.15	0.22
Manganeso	mg	0.30	0.34
Fluor	mg	0.15	0.15
Cromo	mg	7.5	10
Molibdeno	mg	11	11
Selenio	mg	7.5	7.5
Yodo	mg	15	15
VITAMINAS			
Vitamina A	mg (UI)	130 (420)	130 (420)
Vitamina D	mg (UI)	1.5 (60)	1.5 (60)
Vitamina E	mg (UI)	2.0 (3.0)	2.0 (3.0)
Vitamina K	mg	8.3	8.3
Vitamina C	mg	15	15
Tiamina	mg	0.18	0.18
Riboflavina	mg	0.20	0.20
Ácido Pantoténico	mg	0.75	0.75
Vitamina B6	mg	0.26	0.26
Vitamina B12	mg	0.55	0.55
Niacina	mg	1.8	1.8
Ácido Fólico	mg	36	36
Biotina	mg	4.5	4.5
OSMOLARIDAD	mosm / l	540-580	500
AGUA	g	77	77

Tabla 11: Composición del preparado hiperproteico hipercalórico Clinutren 1.5®, Nestlé®.

**Certificado de Análisis ¹³C-Acetato Sódico. Nº Catálogo INC 639 P, P018A.
EURISOTOP®, FRANCIA.**

Análisis	Método	Especificaciones	Resultados
Pureza & Estructura	Proton NMR	No hay picos extraños	Conforme
	Carbon 13 NMR	No hay picos extraños	Conforme
Enriquecimiento Isotópico	MS (of ¹³ C)	99% ¹³ C atómico	Conforme
Solventes Residuales	Proton NMR	No hay picos extraños	Conforme
Metales Pesados	GD-MS	≤ 2 ppm	< 0.1 ppm
		Pb, Rh, Cr, Ag ≤ 10 ppm	< 10 ppm
		Ca, Mg ≤ 50 ppm	< 50 ppm
Sulfatos	GD-MS (total S)	≤ 200 ppm	< 200 ppm
Cloruros	GD-MS (total Cl)	≤ 200 ppm	< 200 ppm
Pérdida por secado	Ph.Eur.2002:0411	≤ 0.5 %	0.5 %
Pureza	Ph.Eur.2002:0411	99%<contenido<101%	99.5%
pH	Ph.Eur.2002:0411	7.5<pH<9	8.63
Pirogenicidad	L.A.L. Test	< 0,125 EU/mg	Conforme

Tabla 12: Propiedades fisicoquímicas del ¹³C-Acetato Sódico.

Las comidas de prueba tienen un contenido calórico de 300 kCal, una composición de macronutrientes con el 15% de proteínas, 55% de carbohidratos, y 30% de grasas, y diferente volumen y densidad calórica, de 1.5, 0.75, 0.5, y 0.37 kCal/ml, para los volúmenes de 200, 400, 600, y 800 ml.

Composición y propiedades de las comidas de prueba						
	¹³ C-acetato sódico (mg)	Clinutren 1.5® (ml)	Agua mineral (ml)	Volumen (ml)	Energía (KCal)	Densidad calórica (KCal/ml)
Comida 1	100	200	0	200	300	1.5
Comida 2	100	200	200	400	300	0.75
Comida 3	100	200	400	600	300	0.5
Comida 4	100	200	600	800	300	0.37

Tabla 13: Propiedades de las comidas de prueba empleadas en el estudio.

Para la elaboración de las comidas de prueba, primeramente se pesan 100 mg de ¹³C-acetato sódico, mediante báscula de precisión Cobos®, con una precisión de 0.01 g. Posteriormente, el sustrato se disuelve en 5 ml de agua mineral, en un vaso de medida, añadiendo a la disolución 200 ml del preparado Clinutren 1.5®, y diferentes cantidades de agua mineral, según la comida de prueba (tabla 13). La mezcla homogénea se reparte en vasos de 200 ml para su ingesta.

Para la realización del test de aliento, los sujetos deben cumplir las condiciones previas de ayuno de 8 horas, y de nivel de abundancia isotópica basal de ¹³C entre -19 y -26 ‰¹⁷². Para mantener constante, y al nivel más bajo posible, la abundancia isotópica basal de ¹³C, los sujetos deberán realizar una dieta restrictiva en vegetales C₄ y derivados, con una alta carga en ¹³C, y pobre en vegetales C₃, con menor carga de ¹³C (tabla 14), además de evitar la realización de ejercicio físico intenso, las 72 horas previas al test. El nivel de abundancia isotópica basal de ¹³C se comprueba, mediante análisis de una muestra de aliento, diez minutos antes del inicio del test, comprobando que se encuentra entre -26 y -19 ‰, y posponiendo la realización del mismo si el nivel es mayor de -19 ‰, debido a excesivo aporte en la dieta, realización de ejercicio físico, o efecto acumulativo de las comidas de prueba previas.

Dieta pobre en ^{13}C	
Evitar	Restringir
Maíz, natural o como palomitas	Arroz
Pollo	Pasta
Cereales envasados tipo <i>Cornflakes</i> ®	Lentejas
Tomate <i>ketchup</i>	Judías
Platos precocinados	Castañas
Repostería industrial	

Tabla 14: Dieta restrictiva en C_4 y pobre en C_3 .

Se recogen muestras de aliento espirado, por duplicado, con periodicidad de 15 minutos, durante tres horas. Cada muestra de aliento se recoge en un tubo de ensayo *Vacutainer Tube*®, *Becton Dickonson*®, *Heidelberg*, Alemania, mediante una pajita, introducida en el tubo hasta su base, a través de la que se exhala a un ritmo suave y constante, tapando el tubo al finalizar.

Tras la primera muestra, se administra la comida de prueba, por vía oral, en un tiempo de 10 minutos. La comida se ingiere en vasos de medida de 200 ml, de uno a cuatro según el volumen administrado, indicando al sujeto que mantenga un ritmo de ingesta constante que permita la tolerancia al preparado. El ritmo de ingesta oscila entre los 20 y los 80 ml/min, en función del volumen de la comida de prueba, aunque puede ser más rápido según la tolerancia.

Las muestras se analizan con el espectrómetro de masas *Breath Mat Plus*™, *Finnigan MAT GMBH*®, *Bremen*, Alemania. El dispositivo determina el ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$, en partes por mil (‰), en la muestra de aliento, y lo compara con el ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ del gas de referencia del dispositivo, calibrado frente al estándar internacional (PDB = 0.0112372 ‰), expresando los resultados como la diferencia entre ambos ratios (delta), en partes por mil (‰).

Los datos obtenidos del espectrómetro de masas, para cada muestra analizada, entre el minuto 0 y el 180, se procesan mediante una aplicación informática, en

formato Excel®, elaborada por el doctorando (Tojo R. Comunicación personal, Junio 2007), obteniendo los parámetros de vaciado gástrico de la comida de prueba administrada, el tiempo medio de vaciado gástrico ($t_{1/2}$), el tiempo de vaciado del 50% de la comida de prueba administrada, y tiempo de fase *lag* (t_{lag}), que refleja el tiempo de retardo inicial en el vaciado gástrico, o fase *lag*, y el coeficiente de vaciado gástrico (GEC), un indicador global de la tasa de vaciado gástrico^{169,177,182}.

Con los valores obtenidos, se calcula el cambio porcentual en los parámetros de vaciado gástrico entre dos comidas de prueba, 800-600 ml, 800-400 ml, 800-200 ml, 600-400 ml, 600-200 ml, 400-200 ml, expresado como $\delta\%t_{1/2}$, $\delta\%t_{lag}$, $\delta\%GEC$, obtenido mediante la fórmula $(\text{parámetro}_{\text{comida 2}} - \text{parámetro}_{\text{comida 1}}) / \text{parámetro}_{\text{comida 1}}$.

4.3.3. Diseño de un test de aliento para el estudio del proceso de acomodación gástrica

Además de estar desencadenado por la ingesta de una comida, existen diversos mecanismos moduladores del proceso de acomodación gástrica ante el aumento del volumen, la carga calórica y de macronutrientes de la comida ingerida. En condiciones experimentales, la distensión del estómago distal y duodeno aumenta la acomodación gástrica^{34,35}, de forma que comidas de gran volumen son susceptibles de emplear este mecanismo. La perfusión duodenal de nutrientes también aumenta la acomodación gástrica³⁶, de forma que comidas de alto contenido calórico son susceptibles de emplear este mecanismo.

Diferentes composiciones en macronutrientes, a misma densidad calórica, determinan diferentes patrones de acomodación gástrica, resultando mayor para comidas de prueba lipídicas³. La composición de macronutrientes de la comida ingerida determina una respuesta de acomodación gástrica adaptada a la misma.

Dos comidas líquidas de prueba, en las que se aporta la misma carga calórica y de macronutrientes, y se varía su volumen, presentarían unos parámetros de

vaciado gástrico similares, con independencia del volumen administrado, debido a una respuesta de acomodación gástrica adaptada al mismo.

Procedimiento: Las condiciones pretest, la elaboración y administración de las comidas de prueba, y las condiciones de recogida y análisis de las muestras de aliento se describen en el apartado 4.3.2.

Con respecto al test de aliento de vaciado gástrico, existen diferencias en el diseño del test y el procesado de los datos del espectrómetro de masas, que permiten realizar en un solo paso el estudio de dos comidas de prueba sucesivas, marcadas con ^{13}C -acetato sódico.

Se administra la primera comida de prueba, de bajo volumen, de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml, marcada con 100 mg de ^{13}C -acetato sódico. A las tres horas, se administra la segunda comida, de alto volumen, y con el mismo contenido calórico y composición de macronutrientes, marcada con 100 mg de ^{13}C -acetato sódico. El test finaliza a las tres horas de la administración de la segunda comida. Los datos obtenidos del análisis de las muestras de aliento, mediante espectrometría de masas, son procesados empleando una aplicación informática, en formato Excel®, elaborada por el doctorando (Tojo R. Comunicación personal, Junio 2007), calculando los parámetros de vaciado gástrico, $t_{1/2}$, t_{lag} , y GEC, de las comidas de prueba administradas, y el cambio porcentual de los parámetros de la segunda comida con respecto a la primera, $\delta^0 t_{1/2}$, $\delta^0 t_{\text{lag}}$, $\delta^0 \text{GEC}$, una medida del proceso de acomodación gástrica.

4.3.4 Cálculo de los parámetros de vaciado gástrico. Desarrollo de una aplicación informática específica.

Se desarrolla una aplicación en formato Excel® para el procesado de los datos obtenidos del análisis de las muestras de aliento, mediante espectrometría de masas. La aplicación realiza diversas acciones secuenciales a partir de los valores $\delta^{13}\text{CPDB}(t)$.

Con los datos $\delta^{13}\text{CPDB}(t)$, se obtiene el δ referido al $\delta^{13}\text{CPDB}$ basal, $\text{DOB}(t)$, el porcentaje molar de ^{13}C , $\text{M}\%^{13}\text{C}(t)$, y el porcentaje de recuperación de dosis,

PDR(t). Partiendo de los datos de PDR(t) se determina el porcentaje de recuperación de dosis acumulado, CPDR(t), en función del que se calcula el porcentaje de retención gástrica de la comida de prueba, %RET(t) (tabla 15, figura 76)¹⁷⁷.

Procesado matemático de los datos $\delta^{13}\text{CPDB}(t)$	
DOB	$\frac{(\delta^{13}\text{CPDB}(t_x) - \delta^{13}\text{CPDB}(t_0)) * 0.0112372}{1000}$
M% ¹³ C	$\frac{\left(\frac{\delta^{13}\text{CPDB}(t_x)}{1000} + 1\right) * 0.0112372}{\left(\left(\frac{\delta^{13}\text{CPDB}(t_x)}{1000} + 1\right) * 0.0112372\right) + 1} * 100$
PDR	$\frac{\left(\frac{M\%^{13}\text{C}(t_x)}{100} - \frac{M\%^{13}\text{C}(t_0)}{100}\right) * \text{producciónCO}_2 * \text{BSA}}{\left(M\%^{13}\text{C}_{\text{nastrato}} - \frac{M\%^{13}\text{C}(t_0)}{100}\right) * \left(\frac{\text{Peso}_{\text{nastrato}}}{Pm_{\text{nastrato}}}\right) * \text{átomos}^{13}\text{C}_{\text{nastrato}} * 1000} * 100$ <p> $\text{producciónCO}_2 : 300\text{mmol/hora} * m^2$ $\text{BSA}(m^2) = 0.024265 * \text{talla}^{0.72246} * \text{peso}^{0.51456}$ $M\%^{13}\text{C}_{\text{nastrato}} : 0.99$ $\text{Peso}_{\text{nastrato}}(g) : 0.1$ $Pm_{\text{nastrato}} : 83.03$ $\text{átomos}^{13}\text{C}_{\text{nastrato}} : 1$ </p>
CPDR	$\text{CPDR}(t_{x-1}) + \left(\text{PDR}(t_x) + \text{PDR}(t_{x-1}) * \frac{15}{60}\right)$
%RET	$\left(\frac{\text{CPDR}(t_x) - \text{CPDR}(t_x)}{\text{CPDR}(t_x)}\right) * 100$

Tabla 15: Procesado matemático de los datos $\delta^{13}\text{CPDB}(t)$ obtenidos mediante análisis de las muestras de aliento con espectrometría de masas^{169, 177, 182}.

Realizando un análisis de regresión no lineal, con el método de mínimos cuadrados, se ajustan las funciones empírica e integral a la curva PDR(t), mediante el método iterativo Solver®, empleando las especificaciones detalladas en la tabla 16¹⁸⁷.

Especificaciones empleadas en la regresión no lineal mediante Solver®	
Restricción valor a	$a \geq 0$
Restricción valor m	$m \geq 0$
Restricción valor b	$b \leq 100$
Restricción valor κ	$\kappa \leq 100$
Restricción valor c	$c \geq 1$
Restricción valor β	$\beta \geq 1$
Tiempo máximo (seg.)	100
Iteraciones	100
Precisión	0.000001
Tolerancia (%)	0.001
Convergencia	0.001
Adoptar modelo lineal	No
Asumir no negativos	Si
Usar escala automática	Si
Estimación	Cuadrática
Derivadas	Centrales
Hallar por	Newton

Tabla 16: Especificaciones del modelo de ajuste de las funciones de *Ghoos*¹⁷⁷ y *Maes*¹⁶⁹ a la función PDR(t) mediante regresión no lineal empleando Solver®¹⁸⁷.

Los parámetros de vaciado gástrico, $t_{1/2}$, t_{lag} , GEC se calculan empleando los valores de las constantes de regresión a, b, c, m, κ , β , mediante las fórmulas de *Ghoos*¹⁷⁷ y *Maes*¹⁶⁹ (tabla 7), adaptadas a la validación de *Barden* frete a radioescintigrafía (tabla 17)¹⁸². Se toman como válidos los parámetros hallados a partir del modelo con menor error de ajuste al PDR(t).

Fórmulas de <i>Barden</i> para el cálculo de los parámetros de vaciado gástrico de líquidos		
	Modelo de <i>Maes</i>¹⁶⁹	Modelo de <i>Ghoos</i>¹⁷⁷
Función de ajuste	$y(t) = at^b e^{-ct}$	$y(t) = m\kappa\beta e^{-\kappa t} (1 - e^{-\kappa t})^{\beta-1}$
$t_{1/2}$	$\frac{\left(\text{gammainv}\left(0.5; b+1; \frac{1}{c}\right) * 60 \right) - 49}{1.15}$	$\frac{\left(\frac{-1}{\kappa} * \ln\left(1 - 2^{\frac{-1}{\beta}}\right) * 60 \right) - 49}{1.15}$
t_{lag}	$\left(\frac{b}{c} * 60 \right) - 49$	$\left(\left(\frac{\ln(\beta)}{\kappa} \right) * 60 \right) - 49$
GEC	$\ln(a)$	-

Tabla 17: Fórmulas de *Barden* para el cálculo de los parámetros de vaciado gástrico de líquidos¹⁸².

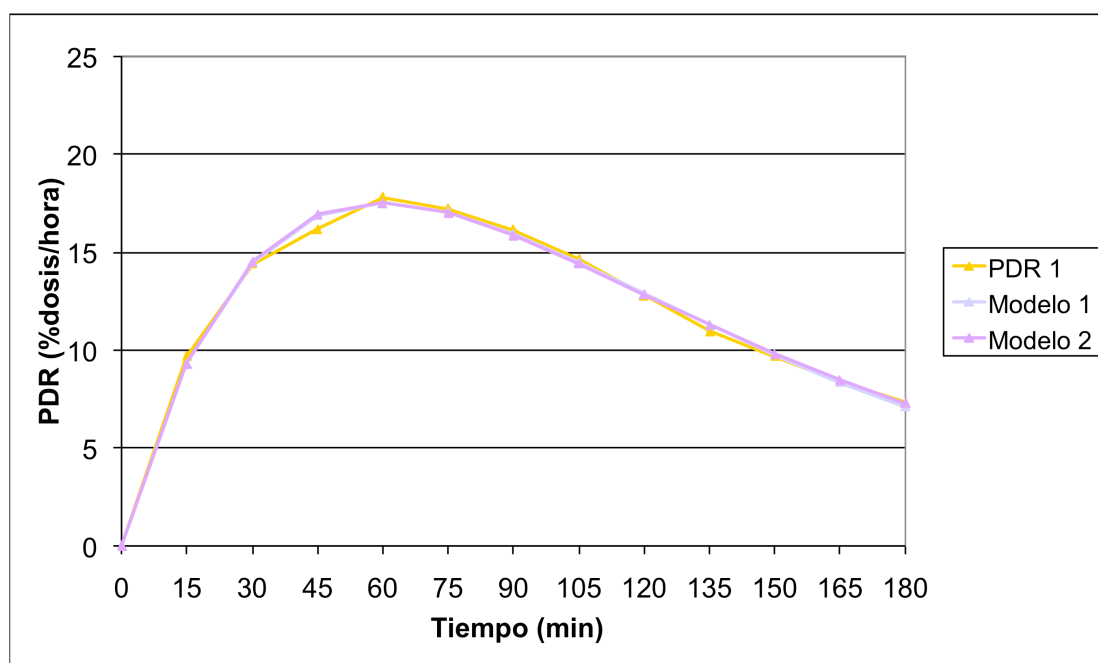
El tiempo medio de vaciado gástrico, $t_{1/2}$, es el tiempo de vaciado del 50% de la comida de prueba, administrada, que corresponde al área bajo la curva hasta la mitad de la dosis de ^{13}C administrada, tomando el tiempo del test como infinito. El tiempo de fase *lag*, t_{lag} , definido por *Siegel*, como el tiempo de la fase inicial lenta, que va seguida de una fase de vaciado lineal¹⁶², que corresponde al punto de inflexión en la curva PDR(t). El coeficiente de vaciado gástrico, GEC, un parámetro puramente matemático, determinado a partir del modelo empírico. El GEC depende de la tasa de aparición y desaparición de $^{13}\text{CO}_2$ en aire espirado, de las pendientes ascendente y descendente de la curva PDR(t), por lo que es un índice global de la tasa de vaciado gástrico.

Sujeto: 2		Cálculo de parámetros		Funciones de ajuste al PDR(t)		Parámetros vaciado gástrico	
Peso =	64	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 1	Modelo 2		
Talla =	169	t (1/2) =	44,8	a =	47,644643784	m =	48,907298709
IMC =	22,4	t lag =	10,9	b =	0,9978948592	k =	0,7207720287
BSA =	1,7357	GEC =	3,86	c =	1,0000000000	b =	2,0328267170
Sexo =	M	Error =	0,9786	Error =	0,9785919629	Error =	1,1384589915

Tiempo	Del 13C PDB	DOB	Del 13C PDB	M%13C	PDR	CPDR	%RET	PDR M1	(EM-PDR1)^2	PDR M2	((IM-PDR2)^2
0	-23,57	0,0000000	0,00	1,09	0,00	0,00	100,0	0,00	0,00	0,00	0,00
15	-3,66	0,0002237	19,91	1,11	9,66	2,42	97,6	9,30	0,13	9,30	0,13
30	6,12	0,0003336	29,69	1,12	14,41	8,43	91,6	14,47	0,00	14,54	0,02
45	9,78	0,0003748	33,35	1,12	16,18	16,08	83,9	16,89	0,50	16,94	0,56
60	13,14	0,0004125	36,71	1,13	17,81	24,58	75,4	17,53	0,08	17,51	0,09
75	11,90	0,0003986	35,47	1,12	17,21	33,34	66,7	17,06	0,02	16,99	0,05
90	9,68	0,0003736	33,25	1,12	16,14	41,68	58,3	15,93	0,04	15,85	0,08
105	6,60	0,0003390	30,17	1,12	14,64	49,37	50,6	14,47	0,03	14,39	0,06
120	2,77	0,0002960	26,34	1,11	12,78	56,23	43,8	12,88	0,01	12,83	0,00
135	-1,02	0,0002534	22,55	1,11	10,94	62,16	37,8	11,28	0,11	11,28	0,11
150	-3,64	0,0002240	19,93	1,11	9,67	67,31	32,7	9,76	0,01	9,81	0,02
165	-6,25	0,0001946	17,32	1,10	8,41	71,83	28,2	8,36	0,00	8,47	0,00
180	-8,53	0,0001690	15,04	1,10	7,30	75,76	24,2	7,10	0,04	7,27	0,00

Figura 76: Cálculo de parámetros partiendo del $\delta^{13}\text{C}$ PDB(t) obtenido de las muestras de aliento, mediante una aplicación en formato Excel®.

Se elabora una gráfica de la función PDR(t) y las funciones de *Maes* (modelo 1)¹⁶⁹ y *Ghoos* (modelo 2)¹⁷⁷ ajustadas (gráficas 1, 45 – 104).



Gráfica 1: Función PDR(t) y funciones de ajuste según los modelos de *Maes* (modelo 1)¹⁶⁹ y *Ghoos* (modelo 2)¹⁷⁷.

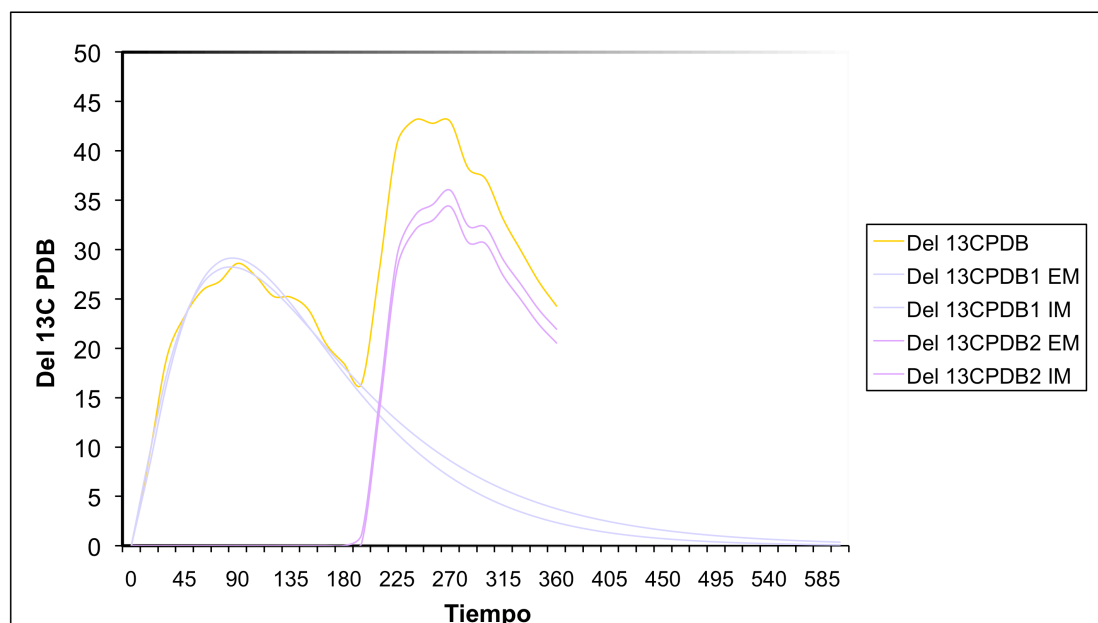
4.3.5 Cálculo de los parámetros de acomodación gástrica. Desarrollo de una aplicación informática específica.

Se desarrolla una aplicación en formato Excel® para el procesado de los datos $\delta^{13}\text{CPDB}(t)$ obtenidos del análisis de las muestras de aliento obtenidas en el test de acomodación gástrica propuesto.

La aplicación realiza tres operaciones secuenciales con los datos $\delta^{13}\text{CPDB}(t)$, obteniendo los parámetros de vaciado gástrico de la primera y segunda comida de prueba administradas, así como los parámetros de acomodación gástrica.

El $\delta^{13}\text{CPDB}(t)_1$, correspondiente a la primera comida de prueba, se procesa según las fórmulas recogidas en la tabla 15^{169, 177, 182}, obteniendo el $\text{DOB}(t)_1$, el $M\%^{13}\text{C}(t)_1$, el $\text{PDR}(t)_1$, y el $\text{CPDR}(t)_1$. Mediante análisis de regresión no lineal, con el método de mínimos cuadrados, empleando el método Solver®, con las especificaciones detalladas en la tabla 16¹⁸⁷, se ajustan los modelos de *Ghoos*¹⁷⁷ y *Maes*¹⁶⁹ a la curva $\text{PDR}(t)$. Se calculan los parámetros de vaciado gástrico, $t_{1/2}$, t_{lag} , GEC , empleando los valores calculados de las constantes de regresión a , b , c , m , κ , β , mediante las fórmulas de *Barden* (tabla 17)¹⁸². Finalmente se toman por válidos los parámetros hallados a partir del modelo con menor error de ajuste al $\text{PDR}(t)_1$.

El $\delta^{13}\text{CPDB}(t)$ registrado tras la administración de la segunda comida de prueba depende del ^{13}C administrado, y del $\delta^{13}\text{CPDB}(t)_1$ residual de la primera comida. Este efecto arrastre se solventa con una corrección que elimina el componente $\delta^{13}\text{CPDB}(t)_1$ residual, estimado mediante ajuste de las funciones de los modelos de *Ghoos*¹⁷⁷ y *Maes*¹⁶⁹ a la función $\delta^{13}\text{CPDB}(t)_1$, prolongando el tiempo hasta la aproximación del valor del $\delta^{13}\text{CPDB}(t)_1$ a cero. Por tanto, $\delta^{13}\text{CPDB}(t)_2 = \delta^{13}\text{CPDB}(t)_{\text{aliento}} - \delta^{13}\text{CPDB}(t)_1$ residual estimado. El procedimiento de corrección del $\delta^{13}\text{CPDB}(t)_2$ se representa gráficamente en la gráfica 2.



Gráfica 2: $\delta^{13}\text{CPDB}(t)_2$, obtenido mediante corrección del efecto arrastre de la primera comida.

El $\delta^{13}\text{CPDB}(t)_2$, correspondiente a la segunda comida de prueba, se procesa obteniendo el $\text{DOB}(t)_2$, el $\text{M}\%^{13}\text{C}(t)_2$, el $\text{PDR}(t)_2$, y el $\text{CPDR}(t)_2$ (tabla 15)^{169, 177, 182}. Mediante análisis de regresión no lineal, con el método de mínimos cuadrados, empleando la aplicación Solver ® se ajustan las funciones de *Ghoos*¹⁷⁷ y *Maes*¹⁶⁹ a la curva $\text{PDR}(t)_2$ (tabla 16)¹⁸⁷. Empleando los valores calculados de las constantes de regresión a , b , c , m , κ , β , se calculan los parámetros de vaciado gástrico, $t_{1/2, 2}$, $t_{\text{lag}, 2}$, GEC_2 empleando las fórmulas de *Barden* (tabla 17)¹⁸², tomando como válidos los hallados a partir del modelo con menor error de ajuste al $\text{PDR}(t)_2$.

Finalmente se obtiene el porcentaje de cambio ($\delta\%$) de los parámetros de vaciado gástrico $t_{1/2}$, t_{lag} , y GEC , de la segunda comida, con respecto a la primera mediante las fórmulas descritas en la tabla 18.

Cálculo de los parámetros de acomodación gástrica	
$\delta\%t_{1/2}^{\text{Comida2}}_{\text{Comida1}}$	$\frac{t_{1/2-2} - t_{1/2-1}}{t_{1/2-1}} * 100$
$\delta\%t_{lag}^{\text{Comida2}}_{\text{Comida1}}$	$\frac{t_{lag-2} - t_{lag-1}}{t_{lag-1}} * 100$
$\delta\%GEC^{\text{Comida2}}_{\text{Comida1}}$	$\frac{GEC_2 - GEC_1}{GEC_1} * 100$

Tabla 18: Parámetros de acomodación gástrica.

4.3.6 Cuestionario de síntomas digestivos.

Se emplea un cuestionario validado de síntomas digestivos^{16, 157}, realizado a los diez minutos de finalizar la ingesta, mediante entrevista personal, explicando al sujeto la definición del síntoma y la gradación de intensidad.

Los síntomas estudiados son: **plenitud postprandial**, una sensación displacentera de persistencia prolongada de comida en el estómago; **distensión en abdomen superior**, o *bloating*, una sensación displacentera de hinchazón entre el ombligo, el reborde esternal, y las líneas centro-claviculares, diferenciándola de la distensión visible; **saciedad precoz**, entendiendo saciedad como la desaparición de la sensación de hambre durante la ingesta de una comida, y la saciedad precoz como la sensación de que el estómago se ha sobrellenado poco después de comenzar la ingesta, de forma desproporcionada al tamaño de la comida, de forma que es difícil la finalización de la misma; **dolor epigástrico**, localizado entre el ombligo, el reborde esternal, y las líneas centro-claviculares, definiendo dolor como una sensación subjetiva y displacentera, que algunos pacientes pueden interpretar como la ocurrencia de un daño tisular; **náuseas**, la sensación de que va a ocurrir el vómito, sin que éste ocurra¹⁶.

La intensidad de cada síntoma se clasifica en ausente, **leve**, definida como síntoma presente pero no molesto, **relevante**, definida como molesto pero que no interfiere con la actividad que se está realizando, y **severa**, definida como síntoma de intensidad que interfiere con la actividad que se está realizando.

4.4 Análisis de datos.

El análisis estadístico se realiza mediante la aplicación SPSS v.16. Las variables $t_{1/2}$, t_{lag} , GEC, $\delta\%t_{1/2}$, $\delta\%t_{lag}$, $\delta\%GEC$, peso, talla, índice de masa corporal, y superficie corporal son cuantitativas continuas. Las variables comida de prueba, sexo, plenitud postprandial, distensión en abdomen superior, saciedad precoz, dolor epigástrico y náuseas son categóricas. Además, se establecen categorías para las variables cuantitativas índice de masa corporal, superficie corporal, peso y talla. Las variables cuantitativas $t_{1/2}$, t_{lag} , GEC, $\delta\%t_{1/2}$, $\delta\%t_{lag}$, $\delta\%GEC$, peso, talla, índice de masa corporal, y superficie corporal se expresan como media \pm 2.14 error estándar de la media, para un nivel de confianza del 95%.

La distribución de las variables se comprueba mediante histograma de frecuencias y empleando los test de normalidad de *Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro-Wilk*, para muestras menores de 30 sujetos.

La relación entre los parámetros de vaciado gástrico $t_{1/2}$, t_{lag} , GEC de las diferentes comidas de prueba, y la influencia de las variables peso, talla, índice de masa corporal, y superficie corporal, sobre los mismos, se determina mediante el coeficiente de correlación de *Pearson*, y mediante análisis de regresión.

Para valorar el efecto de la comida de prueba sobre los parámetros de vaciado gástrico $t_{1/2}$, t_{lag} , y GEC, se lleva a cabo un análisis de la varianza con medidas repetidas (ANOVA-MR), de un factor, tomando como variables dependientes el $t_{1/2}$, y el GEC, y como variable independiente el factor comida de prueba, con cuatro niveles, correspondientes a los volúmenes de 200, 400, 600, y 80 ml. Se realiza además una comparación de los efectos principales, empleando la corrección de *Bonferroni*.

Para valorar el efecto de las variables categóricas sexo, peso, talla, índice de masa corporal, y superficie corporal, en los parámetros de vaciado gástrico $t_{1/2}$ y GEC, se lleva a cabo un ANOVA-MR, de dos factores, tomando como variables dependientes el $t_{1/2}$, t_{lag} , GEC, y como variable independiente de medidas repetidas, el factor intrasujeto, la variable comida de prueba, y como variables

independientes constantes, los factores intersujeto, las variables sexo, peso, talla, índice de masa corporal, y superficie corporal. Se obtiene el estadístico η^2 de magnitud de la asociación entre las variables dependientes y las independientes. Se realiza además una comparación de los efectos principales, empleando la corrección de *Bonferroni*.

De forma previa a la realización del ANOVA con medidas repetidas, se comprueban los supuestos de normalidad, mediante los tests de *Kolmogorov-Sminov* y *Shapiro-Wilk*, esfericidad, mediante el test de *Mauchly*, y homocedasticidad, mediante test de *Levene*. Cuando se incumpla el supuesto de esfericidad se empleará la aproximación univariada de *Greenhouse-Geisser* en el ANOVA-MR.

La relación entre la ocurrencia e intensidad de los síntomas dispépticos y la comida de prueba administrada, se valora empleando los tests no paramétricos de *Friedman* y de *Wilcoxon* para muestras relacionadas.

La relación de los parámetros de vaciado gástrico de cada test realizado y los síntomas digestivos, se estudia mediante prueba de T de *Student* para muestras independientes, si existen dos categorías, o mediante ANOVA de un factor, para muestras independientes, si existen más de dos categorías, cuando se cumplan los supuestos de normalidad, determinado por los tests de *Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro-Wilk*, y homocedasticidad, determinado por el test de *Levene*. Cuando no se cumplen los supuestos de normalidad, se emplean los tests no paramétricos, para muestras independientes, de *Mann-Whitney*, si existen dos categorías, y de *Kruskal-Wallis*, si existen más de dos categorías.

Para la determinación de los valores de referencia se analizará la distribución de las variables $t_{1/2}$, t_{lag} , y GEC mediante el método de las bisagras de *Tukey*, identificando los valores atípicos en la misma (figura 77).

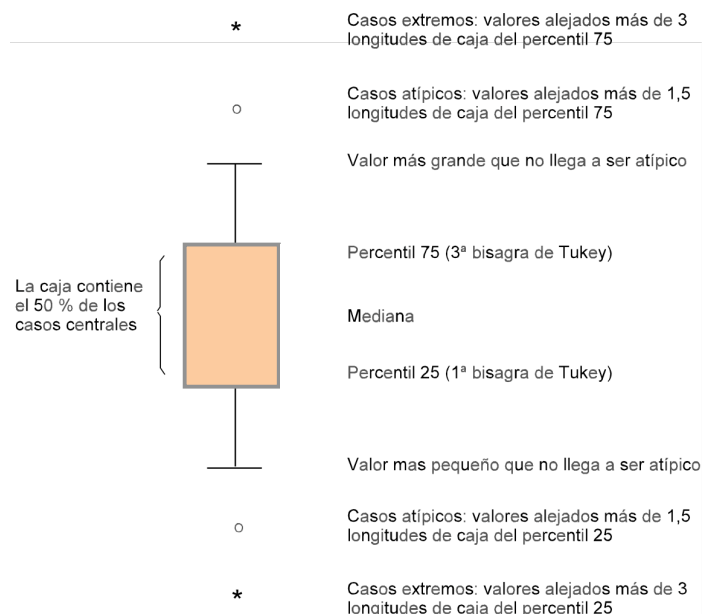


Figura 77: Determinación de los valores atípicos de una distribución mediante el método de las bisagras de *Tukey*. Los extremos de la caja están definidos por la primera y tercera bisagras, y los extremos de la barra de error por los valores máximo y mínimo no atípicos de la distribución. Los valores atípicos se definen en función del rango intercuartil (IQR), como $1.5 \cdot \text{IQR}$.

Se definirán los valores de referencia de los parámetros de vaciado gástrico para cada comida de prueba, empleando el intervalo de confianza al 95% en torno la media muestral, una vez detectados y procesados los valores atípicos y extremos, y expresando la limitación de que el muestreo poblacional no ha sido aleatorio.

Se definirán los valores de referencia de los parámetros de acomodación gástrica $\delta\%t_{1/2}$, $\delta\%t_{lag}$, y $\delta\%GEC$, empleando el intervalo de confianza al 95% en torno a la media muestral, una vez procesados los valores atípicos, y expresando la limitación de que el muestreo no ha sido aleatorio.

4.5 Cálculo del tamaño muestral.

Se calcula el tamaño muestral para detectar diferencias estadísticamente significativas en los parámetros de vaciado gástrico de líquidos entre los grupos de sujetos definidos por las variables dependientes sexo (hombre y mujer), e índice de masa corporal (menor de 25, y mayor o igual a 25). Teniendo en cuenta una diferencia de medias esperada en los parámetros de vaciado gástrico entre ambos grupos de al menos el 20%, y una desviación estándar esperada del 10% en cada uno de los grupos, definidos por las variables dependientes sexo e índice de masa corporal, a un nivel de confianza del 95%, un error tipo I o α menor del 5%, y una potencia estadística del 80%, un error tipo II o β menor del 20%, y con una tasa de abandono esperada del 10%, el número de sujetos a mínimo a incluir en cada grupo es de seis.

4.6 Aspectos éticos.

El diseño experimental, los métodos del estudio, y el tratamiento de la información obtenida, cumplen los principios éticos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial para las investigaciones médicas en seres humanos¹⁸⁴. El protocolo de investigación ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia. Todos los participantes han dado su consentimiento informado por escrito.

5. Resultados.

5.1 Características de la muestra.

En el estudio se incluyen 17 voluntarios sanos, 9 hombres, y 8 mujeres, de edades comprendidas entre los 21 y los 25 años.

Se han excluido doce sujetos, siete por presentar un índice de masa corporal menor del requerido, cinco por consumo de tabaco, y uno por tratamiento con un inhibidor de la bomba de protones. Dos sujetos se han retirado del estudio por violación del protocolo, uno por no cumplir el calendario de visitas, y otro por toma de un inhibidor de la bomba de protones durante el desarrollo del estudio.

Las características de los sujetos se resumen en las tablas 19 y 20. Entre hombres y mujeres no hay diferencias en cuanto a edad, peso, talla, índice de masa corporal, y superficie corporal ($p>0.05$). Entre los sujetos con normopeso y sobrepeso no hay diferencias en la talla ($p>0.05$), presentándose en el peso, índice de masa corporal, y superficie corporal ($p<0.05$) (tabla 19).

Características de la muestra (media, IC 95%)					
	Hombres	Mujeres	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad
Numero de sujetos	8	7	8	6	1
Edad (años)	22.4 (21.2-23.5)	23 (21.6-24.4)	22.7 (21.7-23.8)	22.7 (20.7-24.6)	22
Talla (m)	1.74 (1.70-1.78)	1.67 (1.59-1.76)	1.68 (1.63-1.73)	1.74 (1.64-1.83)	1.80
Peso (Kg)	77.5 (66.3-88.7)	69.6 (57-82.1)	64.9 (59.3-70.5)*	81.5 (69.4-93.5)*	99*
IMC (Kg/m ²)	25.3 (22.7-27.8)	24.6 (22.5-26.8)	22.8 (21.9-23.8)*	26.8 (25.4-28.2)*	30.6*
BSA (m ²)	1.94 (1.77-2.11)	1.80 (1.59-2.01)	1.75 (1.64-1.84)*	1.99 (1.79-2.20)*	2.25*
* p<0.05 (ANOVA)					

Tabla 19: Características de la muestra por sexo e índice de masa corporal.

En hombres, el peso, índice de masa corporal, y superficie corporal son mayores en sujetos con sobrepeso y obesidad, que en sujetos con normopeso ($p<0.05$), mientras que no hay diferencias en la talla ($p>0.05$). En mujeres, el índice de masa corporal es mayor en sobrepeso respecto a normopeso ($p<0.05$), sin presentar diferencias significativas de peso, talla, y superficie corporal ($p>0.05$) (tabla 20).

Características de la muestra (media, IC 95%)					
	Hombres			Mujeres	
	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	Normopeso	Sobrepeso
Número de sujetos	4	3	1	4	3
Edad	23 (20-25.9)	21.7 (20.2-23.1)	22	22.5 (21.6-23.4)	23.7 (18-29.4)
Talla (m)	1.71 (1.68-1.74)	1.77 (1.65-1.90)	1.80	1.65 (1.54-1.76)	1.70 (1.40-2.01)
Peso (Kg)	67.1 (62.3-72)*	84.3 (59-109.5)*	99*	62.7 (48.2-77.3)	78.7 (43.2-114.2)
IMC (Kg/m ²)	22.9 (21.5-24.3)*	26.7 (22.5-31)*	30.6*	22.8 (20.3-25.4)**	26.7 (24.1-29.6)**
BSA (m ²)	1.79 (1.71-1.87)*	2.01 (1.66-2.43)*	2.25*	1.70 (1.44-1.96)	1.94 (1.34-2.54)
*p<0.05 (ANOVA)					
**p<0.05 (prueba de T de <i>Student</i>)					

Tabla 20: Características de la muestra por sexo y subgrupos de índice de masa corporal.

5.2 Parámetros de vaciado gástrico.

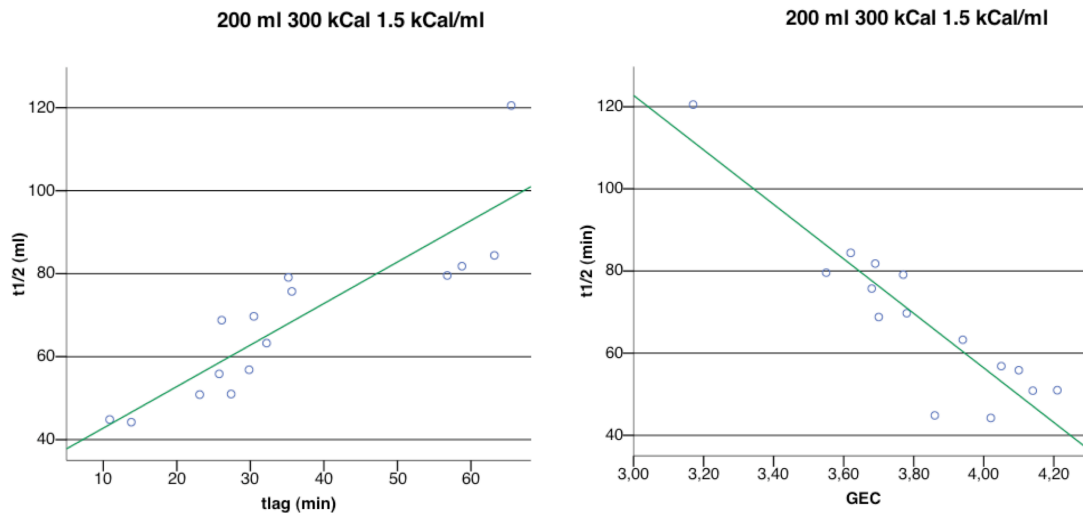
5.2.1 En función de la comida de prueba.

En la tabla 21 se exponen los valores del tiempo medio de vaciado gástrico, $t_{1/2}$, tiempo de fase *lag*, t_{lag} , y coeficiente de vaciado gástrico, GEC, como media e intervalo de confianza al 95%, para las cuatro comidas de prueba empleadas.

Parámetros de vaciado gástrico (media, IC 95%)				
	200 ml 300 kCal 1.5 kCal/ml	400 ml 300 kCal 0.75 kCal/ml	600 ml 300 kCal 0,5 kCal/ml	800 ml 300 kCal 0.37 kCal/ml
$t_{1/2}$ (min)*	68.4 (57.4 – 79.4)	64.5 (56.1 – 72.8)	66.2 (57.9 – 74.6)	54.9 (47.7 – 62.2)
t_{lag} (min)*	35.6 (26 – 45.2)	-31.1 (-32.7 – -29.6)	-31.1 (-32.7 – -29.5)	-29.2 (-31.1 – -27.3)
GEC	3.81 (3.66 – 3.96)	3.82 (3.73 – 3.91)	3.83 (3.78 – 3.88)	3.84 (3.73 – 3.95)
*p<0.05 (ANOVA-MR)				

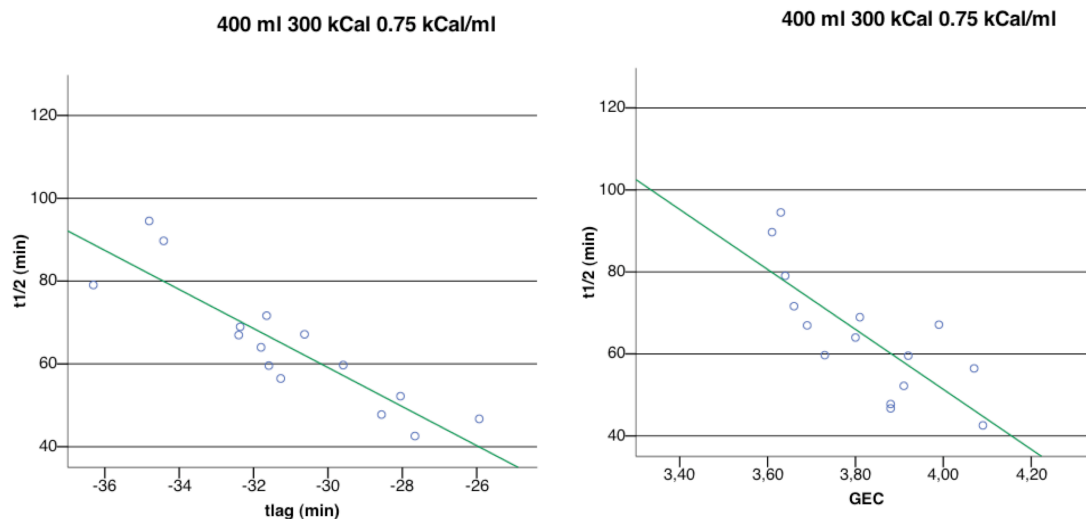
Tabla 21: Parámetros de vaciado gástrico según la comida de prueba administrada, expresados como media e intervalo de confianza al 95%.

Para cada comida de prueba administrada, existe una correlación lineal entre el $t_{1/2}$, el t_{lag} y el GEC. Con la comida de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml, existe una fuerte correlación directa entre el $t_{1/2}$ y el t_{lag} ($r = 0.87$, $p < 0.001$), e inversa entre el $t_{1/2}$ y el GEC ($r = -0.90$, $p < 0.001$), ajustándose a los modelos de regresión lineal $t_{1/2} = 32.775 + 1.001t_{lag}$ ($R^2 = 0.76$, $p < 0.001$, gráfica 3), y $t_{1/2} = 321.761 - 66.338t_{lag}$ ($R^2 = 0.82$, $p < 0.001$, gráfica 3).



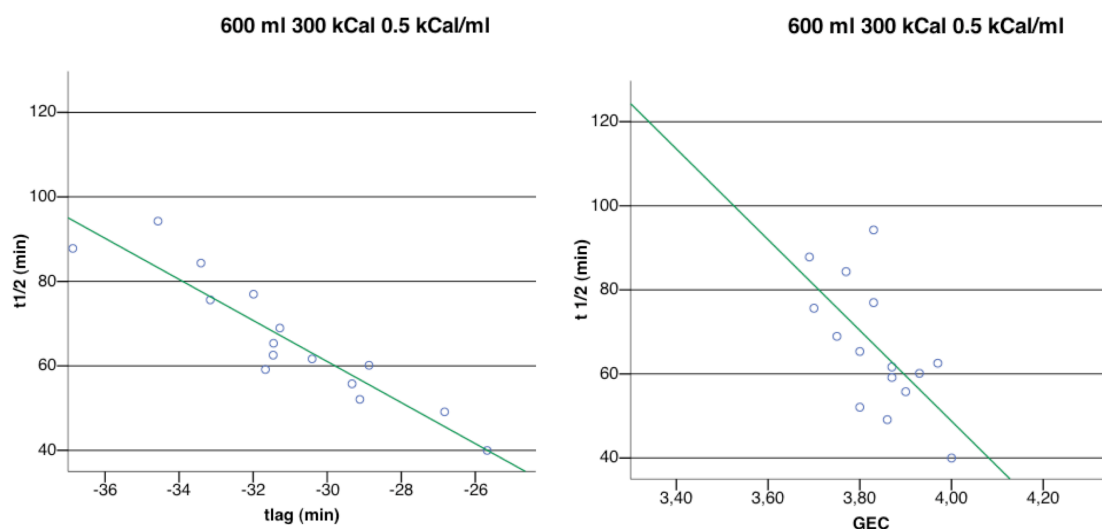
Gráfica 3: Modelos de regresión lineal simple $t_{1/2}$ frente a t_{lag} y GEC para la comida de prueba de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml.

Para la comida de prueba de 400 ml-300 kCal-0.75 kCal/ml, existe una fuerte correlación inversa entre el $t_{1/2}$ y el t_{lag} ($r = -0.89$, $p < 0.001$), e entre el $t_{1/2}$ y el GEC ($r = -0.77$, $p < 0.01$), ajustándose a los modelos de regresión lineal $t_{1/2} = -82.272 - 4.713t_{lag}$ ($R^2 = 0.79$, $p < 0.001$, gráfica 4), y $t_{1/2} = 343.806 - 73.113t_{lag}$ ($R^2 = 0.59$, $p < 0.01$, gráfica 4).



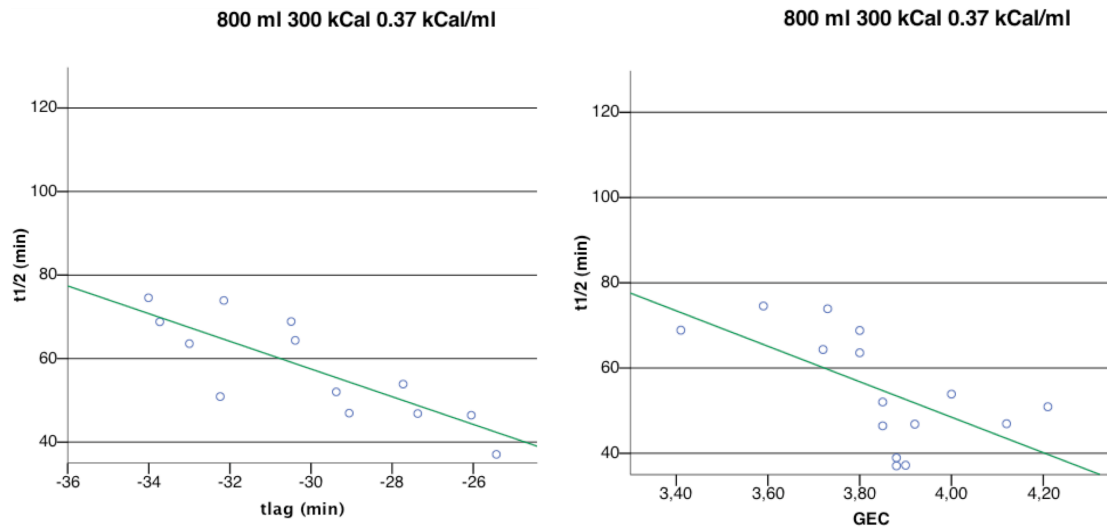
Gráfica 4: Modelos de regresión lineal simple $t_{1/2}$ frente a t_{lag} y GEC para la comida de prueba de 400 ml-300 kCal-0.75 kCal/ml.

Para la comida de prueba de 600 ml-300 kCal-0.5 kCal/ml, existe una fuerte correlación inversa entre el $t_{1/2}$ y el t_{lag} ($r = -0.92$, $p < 0.001$), e entre el $t_{1/2}$ y el GEC ($r = -0.64$, $p < 0.01$), ajustándose a los modelos de regresión lineal $t_{1/2} = -84.835 - 4.862t_{lag}$ ($R^2 = 0.85$, $p < 0.001$, gráfica 5), y $t_{1/2} = 480.573 - 107.954t_{lag}$ ($R^2 = 0.41$, $p < 0.01$, gráfica 5).



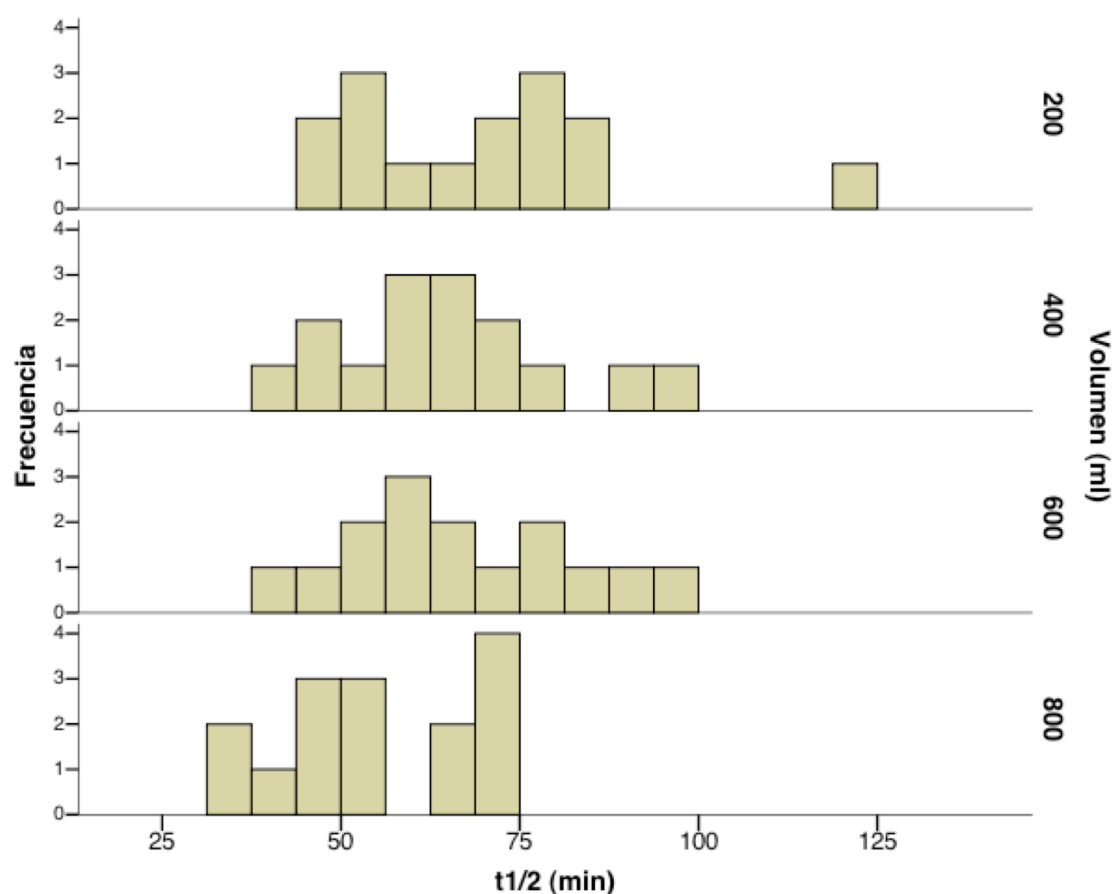
Gráfica 5: Modelos de regresión lineal simple $t_{1/2}$ frente a t_{lag} y GEC para la comida de prueba de 600 ml-300 kCal-0.5 kCal/ml.

Para la comida de prueba de 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml, existe una fuerte correlación inversa entre el $t_{1/2}$ y el t_{lag} ($r = -0.87$, $p < 0.001$), y entre el $t_{1/2}$ y el GEC ($r = -0.61$, $p < 0.01$), ajustándose a los modelos de regresión lineal $t_{1/2} = -41.966 - 3.31t_{lag}$ ($R^2 = 0.76$, $p < 0.001$, gráfica 6), y $t_{1/2} = 214.879 - 41.604t_{lag}$ ($R^2 = 0.38$, $p < 0.05$, gráfica 6).



Gráfica 6: Modelos de regresión lineal simple $t_{1/2}$ frente a t_{lag} y GEC para la comida de prueba de 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml.

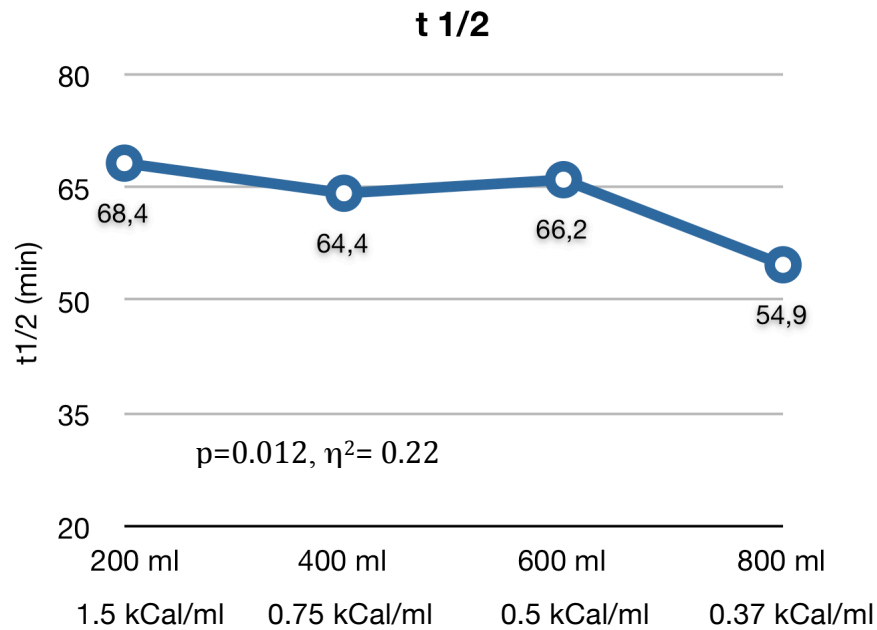
Tiempo medio de vaciado gástrico ($t_{1/2}$): El $t_{1/2}$ sigue una distribución normal en los cuatro tests realizados (test de *Kolmogorov-Smirnov*, $p > 0.05$, test de *Shapiro-Wilk*, $p > 0.05$, gráfica 7). Además, se cumplen los criterios de homocedasticidad (test de *Levene*, $p > 0.05$), y esfericidad (test de *Mauchly*, $p > 0.05$) entre los cuatro tests.



Gráfica 7: Histograma de frecuencias de la variable $t_{1/2}$ en cada comida de prueba. La distribución de la variable cumple los supuestos de normalidad con las cuatro comidas.

El $t_{1/2}$ depende de las propiedades de la comida de prueba, volumen (ml) y densidad calórica (kCal/ml), de forma que el 22% de la variabilidad en el $t_{1/2}$ depende de la variabilidad en las propiedades de la comida de prueba ($p=0.012$, $\eta^2=0.22$, ANOVA-MR univariado, gráfica 8).

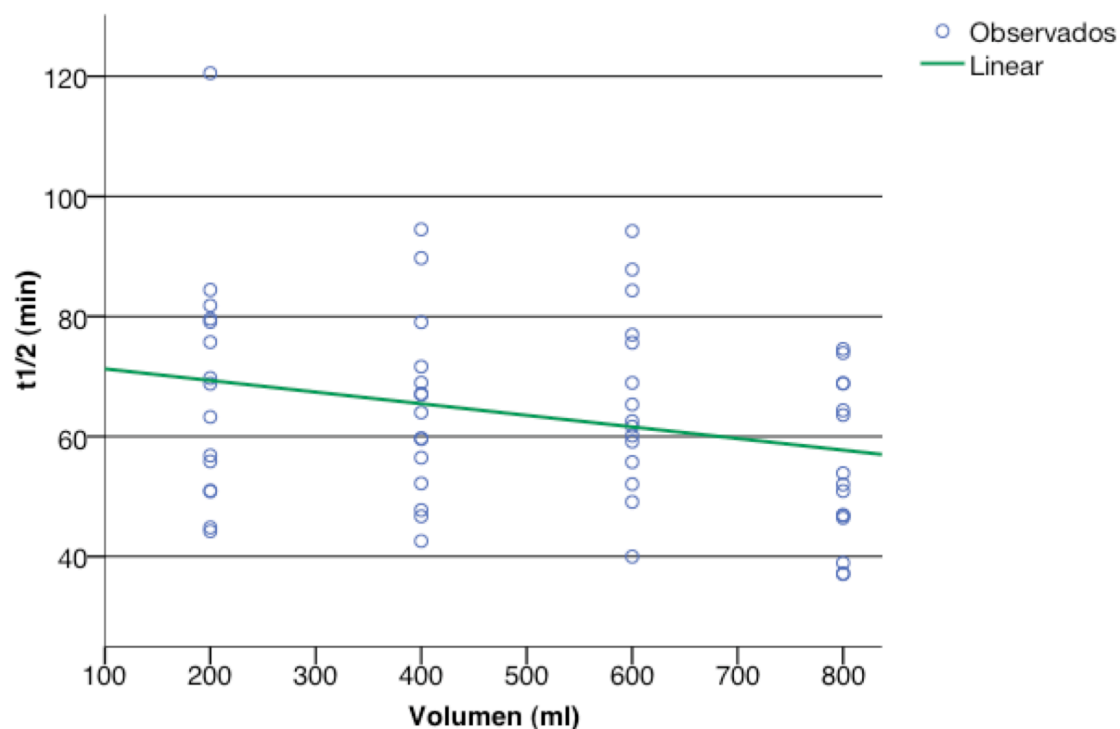
El $t_{1/2\ 800}$ es menor que el $t_{1/2\ 600}$ (54.9 ± 7.3 vs. 62.2 ± 8.4 , $p=0.034$, prueba de T-*Bonferroni*), siendo las diferencias con el $t_{1/2\ 400}$ y $t_{1/2\ 200}$ cercanas a la significación estadística (54.9 ± 7.3 vs. 64.5 ± 8.3 , $p=0.051$, 54.9 ± 7.3 vs. 68.4 ± 11 , $p=0.053$, prueba de T-*Bonferroni*). No hay diferencias significativas entre el $t_{1/2\ 200}$, $t_{1/2\ 400}$, y $t_{1/2\ 600}$ ($p>0.05$, prueba de T-*Bonferroni*).



Gráfica 8: $t_{1/2}$ en función de la comida de prueba administrada.

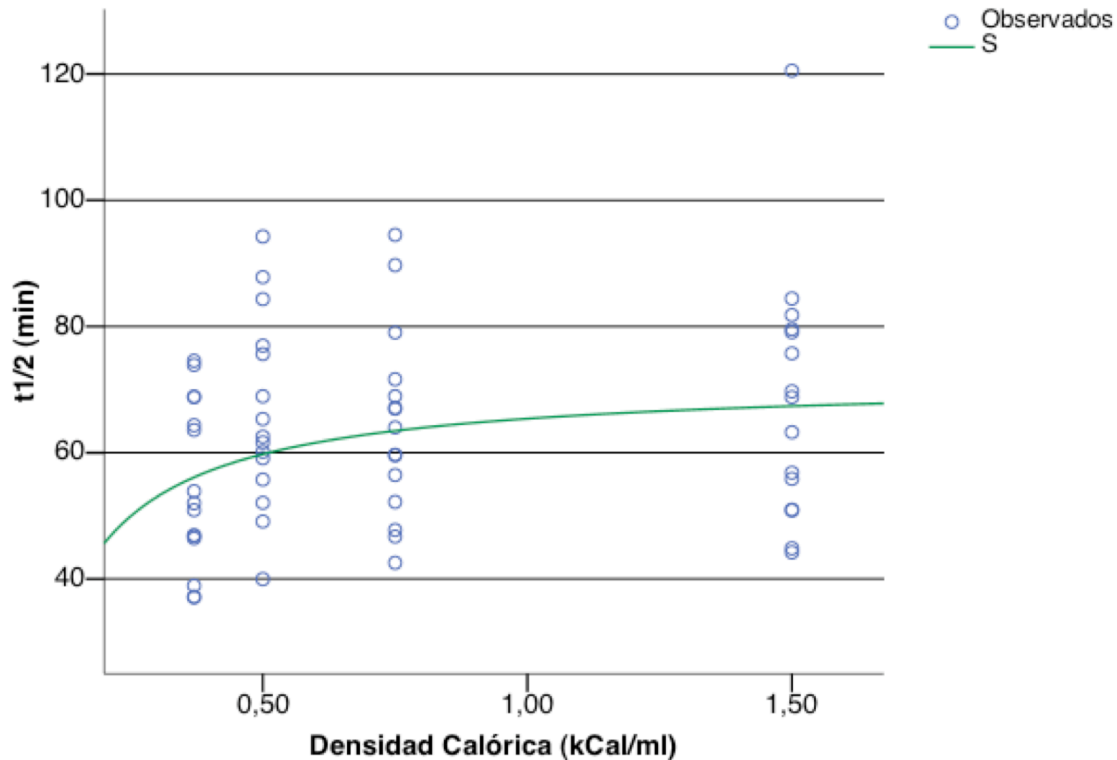
El $t_{1/2}$ presenta una relación lineal débil e inversa con el volumen de la comida de prueba ($r = -0.26$, $p=0.04$), y no presenta correlación con la densidad calórica ($r = 0.22$, $p>0.05$).

El $t_{1/2}$, con respecto al volumen, se ajusta al modelo de regresión lineal $t_{1/2} = 73.192 - 0.019\text{Vol}$ ($p<0.05$, gráfica 9). Sólo el 7% de la variabilidad en el $t_{1/2}$ se explica por la variabilidad en el volumen ($R^2 = 0.07$, $p<0.05$), pues el $t_{1/2}$ permanece estable con los diferentes volúmenes, registrando una disminución significativa sólo con la comida de prueba de 800 ml (gráfica 8).



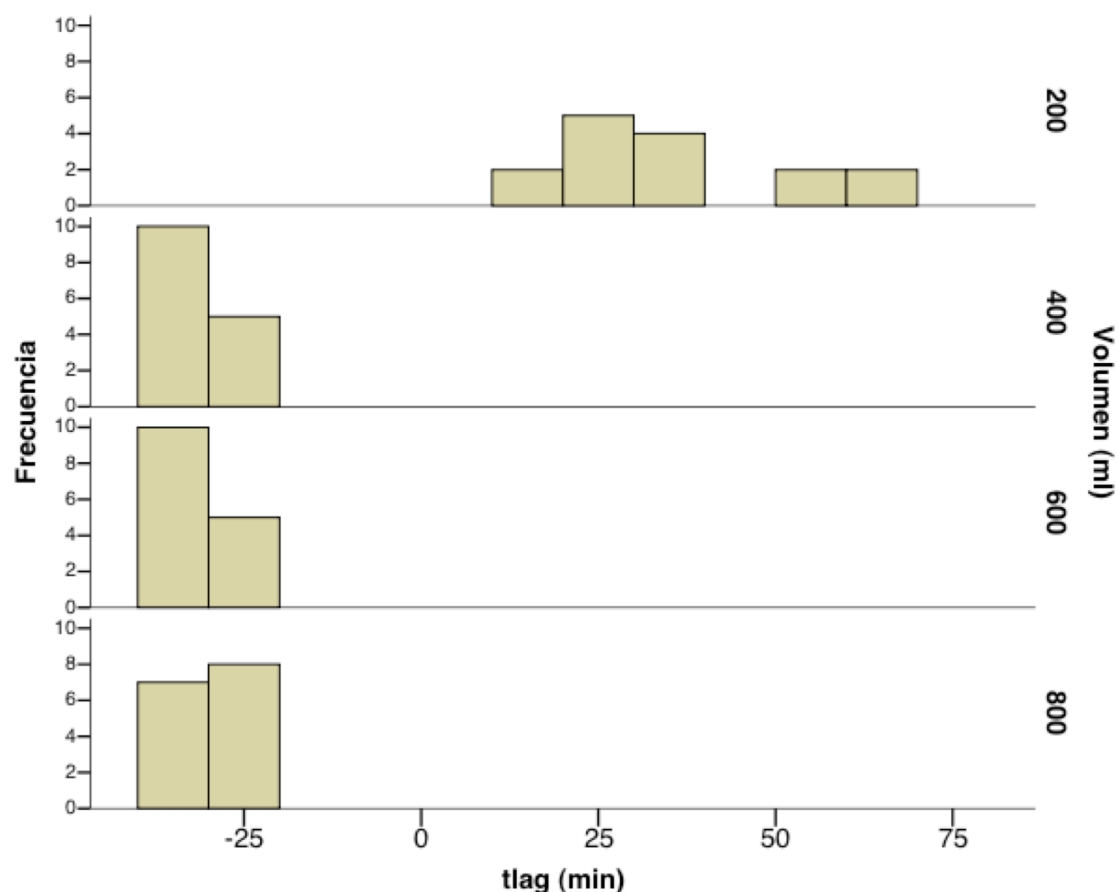
Gráfica 9: Modelo de regresión lineal del $t_{1/2}$ explicado por el volumen de la comida de prueba: $t_{1/2} = 73.192 - 0.019Vol$.

El $t_{1/2}$, con respecto a la densidad calórica, se ajusta al modelo de regresión logística $t_{1/2} = e^{(4.27 - 0.09/DC)}$ ($p=0.037$, gráfica 10). Sólo el 7% de la variabilidad en el $t_{1/2}$ se explica por la variabilidad en la densidad calórica ($R^2 = 0.07$, $p < 0.05$), lo que refleja el $t_{1/2}$ estable hasta la comida de prueba de 800 ml y densidad calórica de 0.37 kCal/ml.



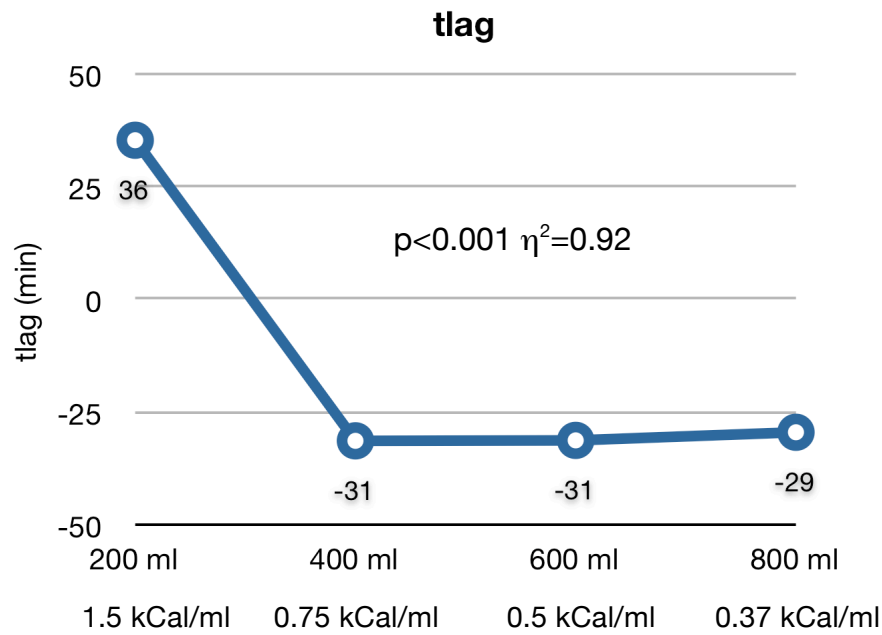
Gráfica 10: Modelo de regresión logística del $t_{1/2}$ explicado por la densidad calórica de la comida de prueba: $t_{1/2} = e^{(4.27 - 0.09/DC)}$.

Tiempo de fase lag (t_{lag}): El t_{lag} sigue una distribución normal en los cuatro tests realizados (test de *Shapiro-Wilk*, $p > 0.05$, gráfica 11). Empleando las fórmulas de *Barden* para el cálculo de parámetros de vaciado gástrico de líquidos, una vez que aplica la corrección de 49 minutos, obtenida en el proceso de validación de la técnica frente a radioescintigrafía (tabla 17)¹⁸², el valor del t_{lag} de las comidas de prueba de 400, 600, y 800 ml resulta negativo. El t_{lag} entre los cuatro tests realizados no cumple los criterios de esfericidad (test de *Mauchly*, $p < 0.05$).



Gráfica 11: Histograma de frecuencias de la variable t_{lag} en cada comida de prueba. La distribución de la variable cumple los supuestos de normalidad con las cuatro comidas.

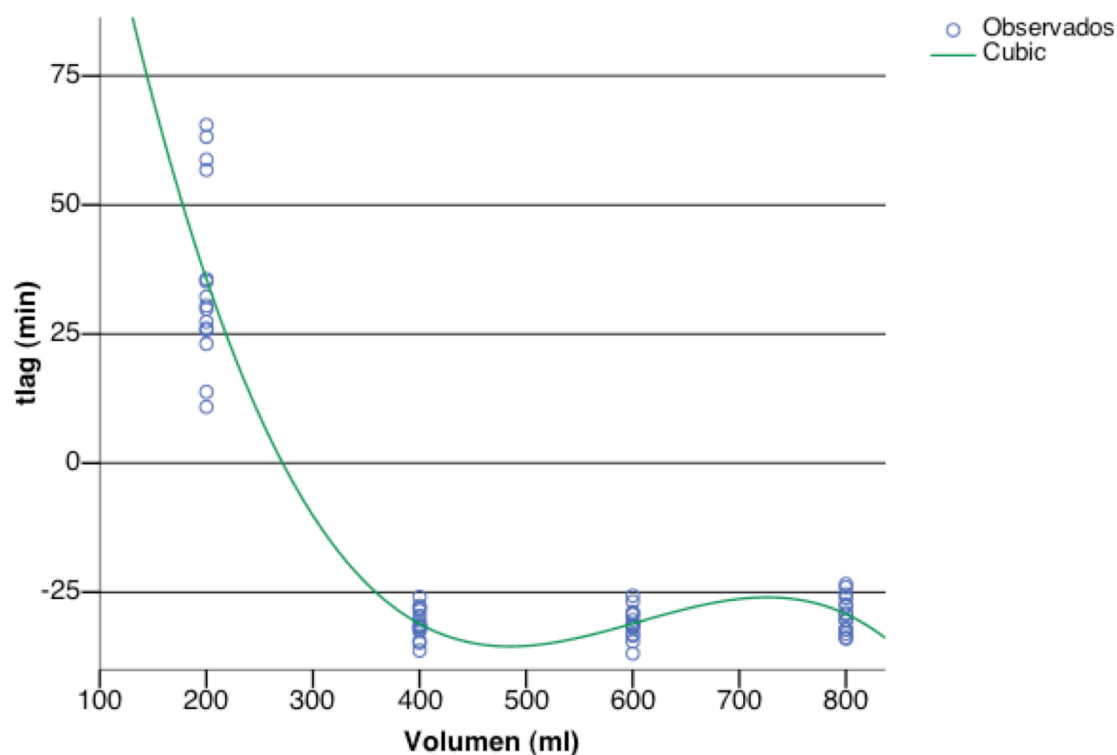
El t_{lag} depende de las propiedades de la comida de prueba, volumen (ml) y densidad calórica (KCal/ml), de forma que el 92% de la variabilidad en el t_{lag} depende de la variabilidad en las propiedades de la comida de prueba ($p < 0.001$, $\eta^2 = 0.92$, ANOVA-MR *Greenhouse-Geisser*, gráfica 12). El $t_{lag\ 200}$ es mayor que el t_{lag} de comidas de mayor volumen y menor densidad calórica (35.6 ± 9.6 vs. -31.1 ± 1.6 vs. -31 ± 1.6 vs. -29.2 ± 1.9 , $p < 0.01$, prueba de T-*Bonferroni*), sin registrarse diferencias entre los $t_{lag\ 400}$, $t_{lag\ 600}$, y $t_{lag\ 800}$ ($p > 0.05$, prueba de T-*Bonferroni*).



Gráfica 12: t_{lag} en función de la comida de prueba administrada.

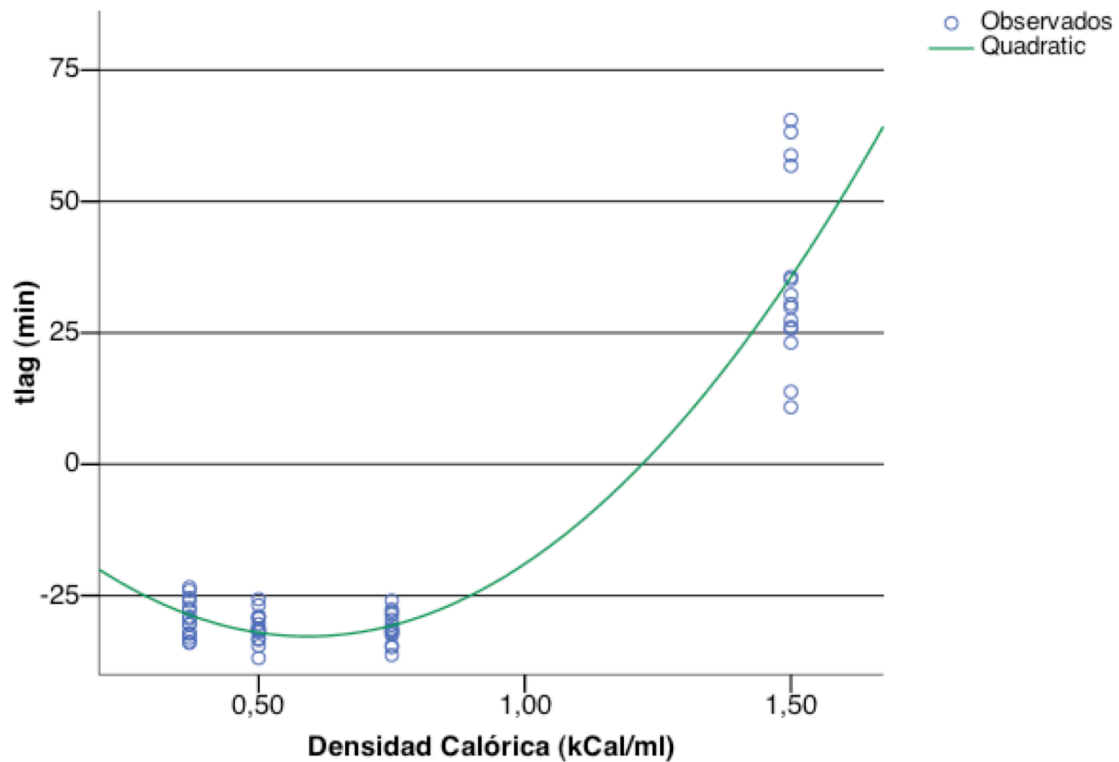
El t_{lag} presenta una relación lineal fuerte e inversa con el volumen ($r = -0.72$, $p > 0.001$), y fuerte directa con la densidad calórica de la comida de prueba ($r = 0.90$, $p < 0.001$).

El modelo de mejor ajuste del t_{lag} , con respecto al volumen, corresponde a la regresión polinómica $t_{lag} = 234.3 - 1.43Vol + 0.002Vol^2 - 1.35e^{-6}Vol^3$ ($p < 0.001$, gráfica 13). El 91% de la variabilidad en el t_{lag} se explica por la variabilidad en el volumen ($R^2 = 0.91$, $p < 0.001$). Se observa la disminución drástica en el t_{lag} tras la comida de 200 ml-1.5 kCal/ml, para luego permanecer estable.



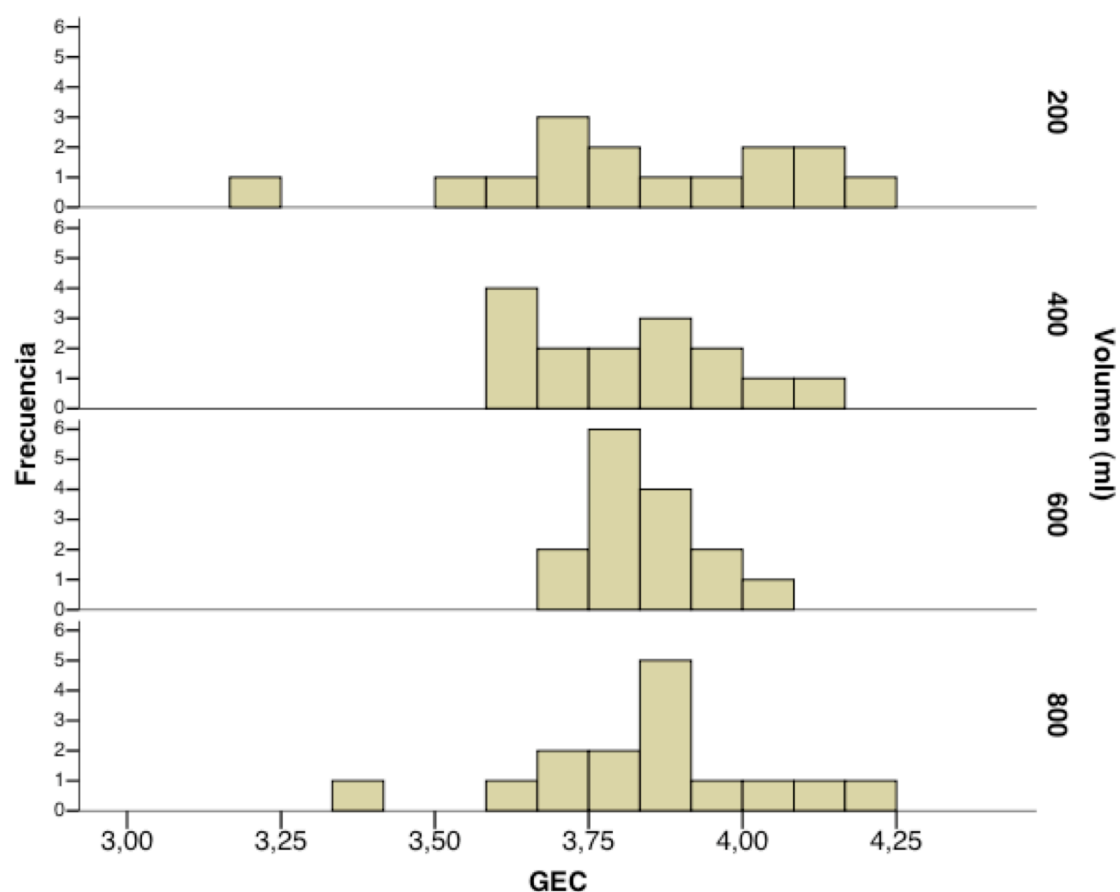
Gráfica 13: Modelo de regresión polinómica del t_{lag} explicado por el volumen de la comida de prueba: $t_{lag} = 234.30 - 1.43Vol + 0.002Vol^2 - 1.35e^{-6}Vol^3$.

El modelo de mejor ajuste del t_{lag} , con respecto a la densidad calórica, corresponde a la regresión polinómica $t_{lag} = -3.68 - 98.2DC + 82.9DC^2$ ($p < 0.001$, gráfica 13). El 91% de la variabilidad en el t_{lag} se explica por la variabilidad en la densidad calórica de la comida de prueba ($R^2 = 0.91$, $p < 0.001$), de forma que comienza a ser positivo para comidas líquidas de prueba de 1.25 kCal/ml, y aumenta significativamente con densidades de 1.5 kCal/ml (Gráfica 14).



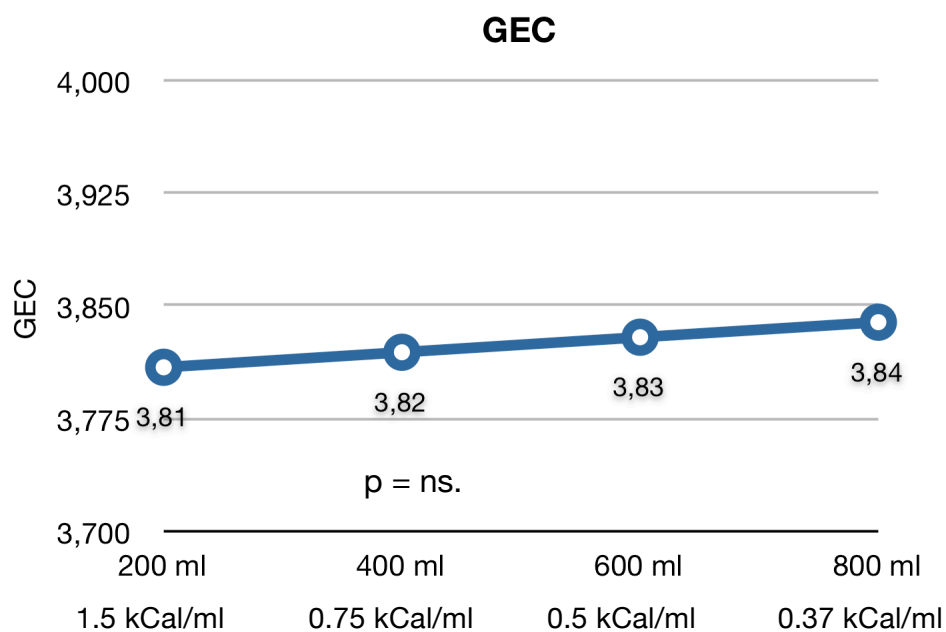
Gráfica 14: Modelo de regresión polinómica del t_{lag} explicado por la densidad calórica de la comida de prueba: $t_{lag} = -3.68 - 98.2DC + 82.9DC^2$.

Coefficiente de vaciado gástrico (GEC): El coeficiente de vaciado gástrico sigue una distribución normal en los cuatro tests realizados (test de *Kolmogorov-Smirnov*, $p > 0.05$, test de *Shapiro-Wilk*, $p > 0.05$, gráfica 15), y cumple los criterios de homocedasticidad (test de *Levene*, $p > 0.05$), y esfericidad (test de *Mauchly*, $p > 0.05$) entre los cuatro tests.



Gráfica 15: Histograma de frecuencias de la variable GEC en cada comida de prueba. La distribución de la variable cumple los supuestos de normalidad en las cuatro comidas.

No hay diferencias en el GEC de las cuatro comidas de prueba (3.81 ± 0.15 , 3.82 ± 0.09 , 3.83 ± 0.05 , 3.84 ± 0.11 , $p > 0.05$, ANOVA-MR, gráfica 16). El GEC no se correlaciona con el volumen ($r = 0.05$, $p > 0.05$), ni la densidad calórica de la comida de prueba ($r = -0.04$, $p > 0.05$).



Gráfica 16: GEC en función de la comida de prueba administrada.

5.2.2 En función del sexo.

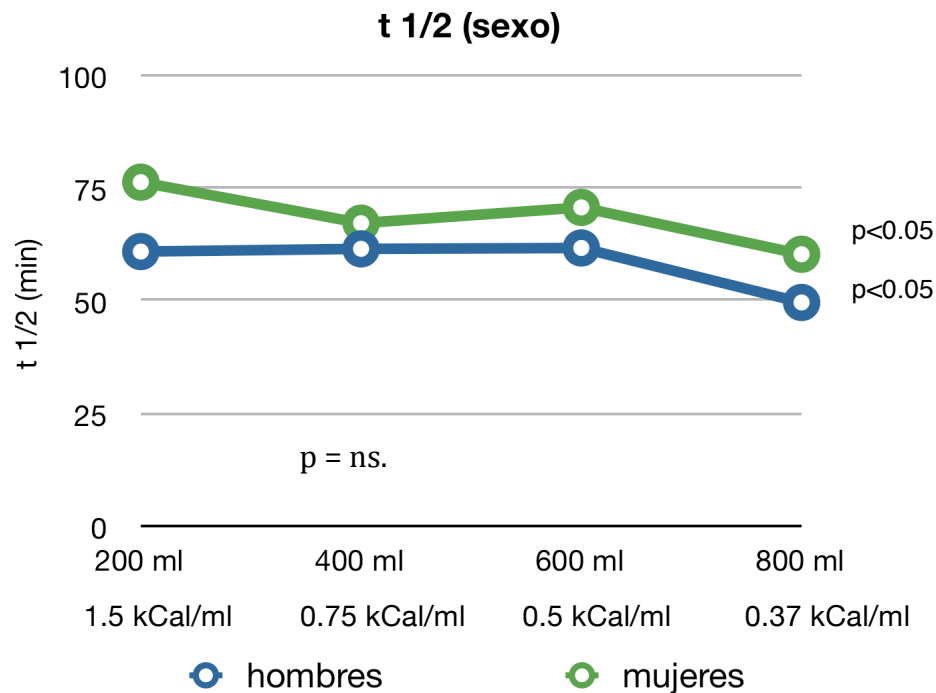
En la tabla 22 se exponen los valores de los parámetros de vaciado gástrico $t_{1/2}$, t_{lag} , y GEC, como media e intervalo de confianza al 95%, para cada comida de prueba administrada, por grupos de sexo.

Parámetros de vaciado gástrico en función del sexo (media, IC 95%)				
	200 ml 1.5 kCal/ml	400 ml 0.75 kCal/ml	600 ml 0.5 kCal/ml	800 ml 0.37 kCal/ml
$t_{1/2}$ (min)				
Hombres*	61.2 (48.9 – 73.5)	61.8 (49.3 – 74.3)	62 (49 – 75)	49.9 (40.5 – 59.5)
Mujeres*	76.6 (55.5 – 97.7)	67.5 (52.9 – 82)	71 (57.9 – 84.1)	60.6 (48.2 – 73)
t_{lag} (min)				
Hombres*	29.8 (16.4 – 43.3)	-30.5 (-32.4 – -28.6)	-30.1 (-32.5 – -27.7)	-28 (-30.5 – -25.5)
Mujeres*	42.2 (26 – 58.3)	-31.8 (-34.9 – -28.6)	-32.1 (-34.6 – -29.6)	-30.5 (-33.9 – -27.1)
GEC				
Hombres	3.88 (3.73 – 4.04)	3.85 (3.72 – 3.99)	3.85 (3.76 – 3.93)	3.91 (3.79 – 4.03)
Mujeres	3.74 (3.42 – 4.06)	3.77 (3.63 – 3.92)	3.82 (3.74 – 3.89)	3.76 (3.55 – 3.97)
* $p < 0.05$, ANOVA-MR				

Tabla 22: Parámetros de vaciado gástrico en función del sexo.

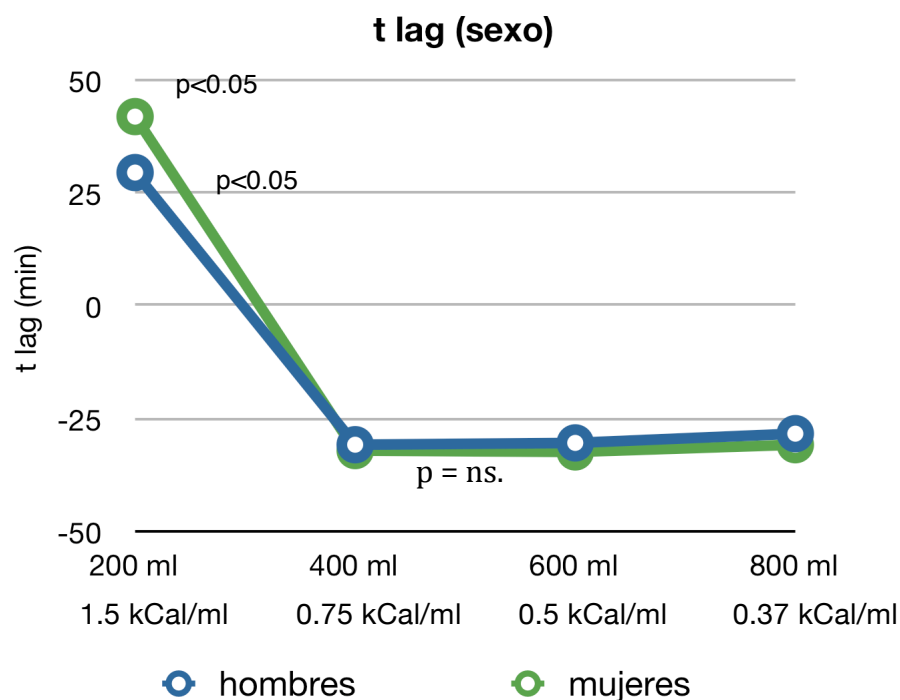
Los parámetros de vaciado gástrico $t_{1/2}$, t_{lag} , y GEC, cumplen los supuestos de normalidad para todas las comidas de prueba administradas y ambos sexos (test de *Kolmogorov-Smirnov*, $p > 0.05$, test de *Shapiro-Wilk*, $p > 0.05$). El $t_{1/2}$ cumple con los criterios de esfericidad (test de *Mauchly*, $p > 0.05$), mientras que el t_{lag} y el GEC no cumplen los criterios de esfericidad (test de *Mauchly*, $p < 0.05$) entre los cuatro tests realizados.

Existen diferencias en el $t_{1/2}$ según la comida de prueba administrada, tanto en hombres como en mujeres ($p=0.015$, $\eta^2=0.23$, ANOVA-MR univariado, gráfica 17), sin embargo no existen diferencias en el $t_{1/2}$ entre hombres y mujeres, con ninguna de las comidas de prueba empleadas ($p>0.05$, ANOVA-MR, gráfica 17).



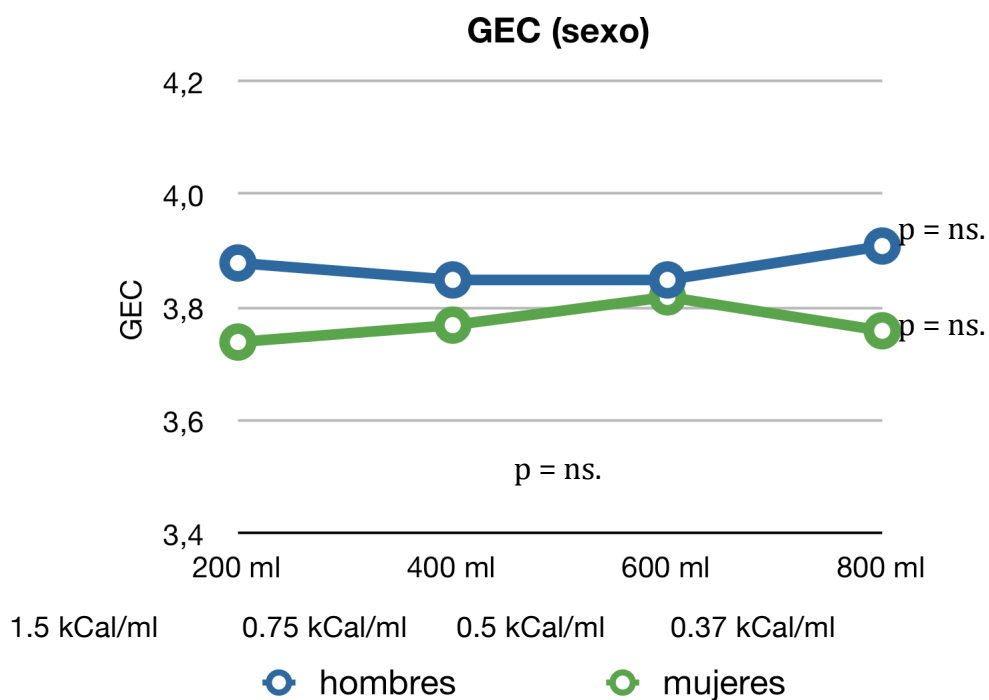
Gráfica 17: $t_{1/2}$ según la comida de prueba y el sexo.

El t_{lag} presenta diferencias según la comida de prueba administrada, tanto en hombres como en mujeres ($p<0.011$, $\eta^2=0.93$, ANOVA-MR *Greenhouse-Geisser*, gráfica 18), sin embargo no existen diferencias en el t_{lag} entre hombres y mujeres con ninguna comida de prueba ($p>0.05$, ANOVA-MR *Greenhouse-Geisser*, gráfica 18).



Gráfica 18: t_{lag} según la comida de prueba y el sexo.

El GEC no presenta diferencias entre las comidas de prueba, ni entre hombres y mujeres ($p > 0.05$, ANOVA-MR *Greenhouse-Geisser*, gráfica 19).



Gráfica 19: GEC según la comida de prueba y el sexo.

5.2.3 En función de los parámetros antropométricos y de composición corporal.

Los parámetros de vaciado gástrico $t_{1/2}$, t_{lag} , y GEC, correspondientes a las cuatro comidas de prueba administradas, no se correlacionan con los parámetros antropométricos y de composición corporal de la muestra, peso, talla, índice de masa corporal, y superficie corporal ($p > 0.05$, coeficiente de correlación de *Pearson*, tablas 23 y 24).

Relación entre los parámetros de vaciado gástrico y los parámetros antropométricos y de composición corporal							
		$t_{1/2}$ 200	t_{lag} 200	GEC ₂₀₀	$t_{1/2}$ 400	t_{lag} 400	GEC ₄₀₀
Peso	r	0.03	0.01	-0.03	-0.1	0.1	-0.1
	p	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.
Talla	r	-0.01	-0.1	-0.09	-0.1	0.2	-0.007
	p	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.
IMC	r	0.05	0.08	0.02	-0.02	0.003	-0.2
	p	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.
BSA	r	0.03	-0.08	-0.04	-0.1	0.1	-0.1
	p	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.

Tabla 23: Correlaciones entre los parámetros de vaciado gástrico de cada comida de prueba y los parámetros antropométricos y de composición corporal para las comidas de prueba de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml y 400 ml-300 kCal-0.75 kCal/ml.

Relación entre los parámetros de vaciado gástrico y los parámetros antropométricos y de composición corporal							
		$t_{1/2}$ 600	t_{lag} 600	GEC ₆₀₀	$t_{1/2}$ 800	t_{lag} 800	GEC ₈₀₀
Peso	r	0.08	-0.04	-0.05	-0.1	0.2	0.1
	p	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.
Talla	r	-0.08	0.1	-0.08	-0.3	0.2	0.4
	p	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.
IMC	r	0.2	-0.1	-0.02	-0.04	0.2	-0.1
	p	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.
BSA	r	0.06	-0.02	-0.05	-0.2	0.2	0.1
	p	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.	ns.

Tabla 24: Correlaciones entre los parámetros de vaciado gástrico de cada comida de prueba y los parámetros antropométricos y de composición corporal para las comidas de prueba de 600 ml-300 kCal-0.5 kCal/ml y 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml.

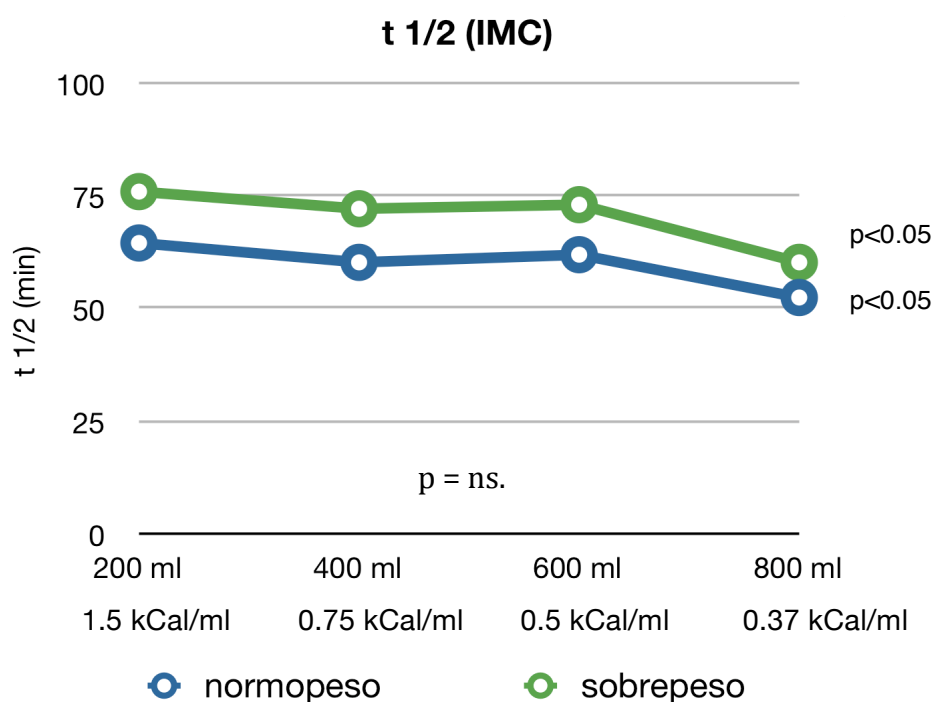
En la tabla 25 se exponen los valores de los parámetros de vaciado gástrico $t_{1/2}$, t_{lag} , y GEC, como media e intervalo de confianza al 95%, para cada comida de prueba administrada, por grupos de índice de masa corporal.

Parámetros de vaciado gástrico en función del índice de masa corporal (media, IC 95%)				
	200 ml 1.5 kCal/ml	400 ml 0.75 kCal/ml	600 ml 0.5 kCal/ml	800 ml 0.37 kCal/ml
t_{1/2} (min)				
Normopeso*	64.8 (55 – 77.6)	60.1 (49.7 – 71.4)	62.2 (48.3 – 76.1)	52.7 (42.6 – 62.9)
Sobrepeso*	76.2 (50.1 – 102.3)	72.4 (56-88.7)	73.3 (60.6 – 85.9)	60.5 (46.5 – 74.5)
t_{lag} (min)				
Normopeso	32.9 (18.3 – 47.6)	-30.4 (-33.2 – -27.7)	-30.4 (-33.5 – -27.4)	-29 (-32.2 – -25.7)
Sobrepeso	41.2 (22.2 – 60.3)**	-32.4 (-34.4 – -30.4)	-32.1 (-33.7 – -30.5)	-30.4 (-32.8 – -27.9)
GEC				
Normopeso	3.83 (3.68 – 3.98)	3.88 (3.73 – 4.02)	3.84 (3.75 – 3.92)	3.89 (3.76 – 4.02)
Sobrepeso	3.73 (3.35 – 4.12)	3.73 (3.60 – 3.85)	3.82 (3.72 – 3.92)	3.77 (3.50 – 4.03)
* p<0.05, ANOVA-MR				
**distribución no gaussiana				

Tabla 25: Parámetros de vaciado gástrico por grupos de índice de masa corporal.

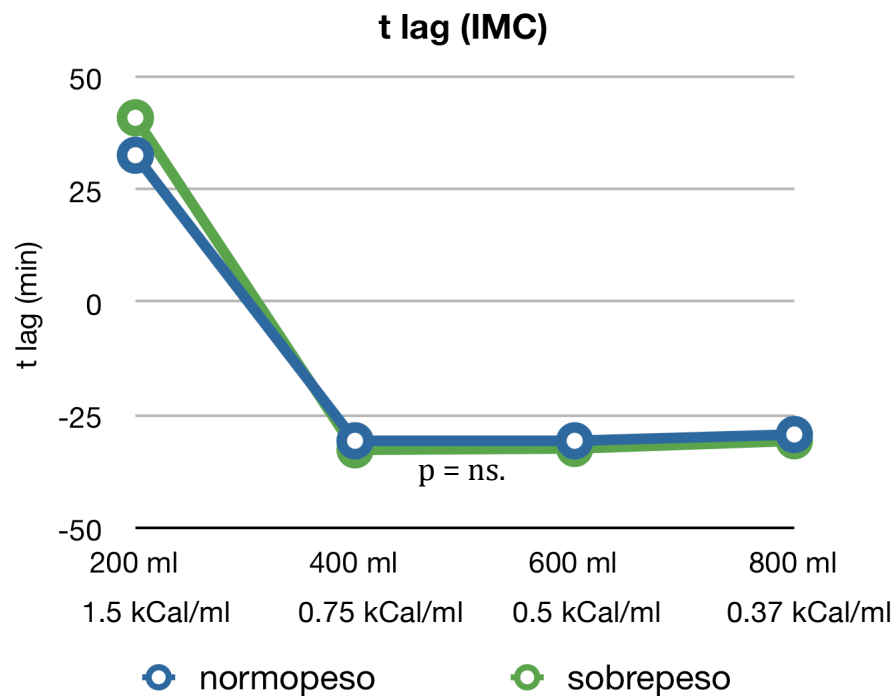
Los parámetros de vaciado gástrico $t_{1/2}$, t_{lag} , y GEC, cumplen los supuestos de normalidad para todas las comidas de prueba administradas y ambos grupos de índice de masa corporal (test de *Kolmogorov-Smirnov*, $p>0.05$, test de *Shapiro-Wilk*, $p>0.05$), salvo la variable $t_{lag\ 200}$ en sujetos con sobrepeso (test de *Shapiro-Wilk*, $p<0.05$). El $t_{1/2}$ cumple con los criterios de esfericidad (test de *Mauchly*, $p>0.05$), mientras que el GEC no los cumple (test de *Mauchly*, $p<0.05$).

Existen diferencias en el $t_{1/2}$ según la comida de prueba administrada, tanto en sujetos con sobrepeso como en normopeso ($p=0.029$, $\eta^2=0.21$, ANOVA-M univariado, gráfica 20), sin embargo no existen diferencias en el $t_{1/2}$ entre sujetos con normopeso y sobrepeso, con ninguna de las comidas de prueba ($p>0.05$, ANOVA-MR, gráfica 20).



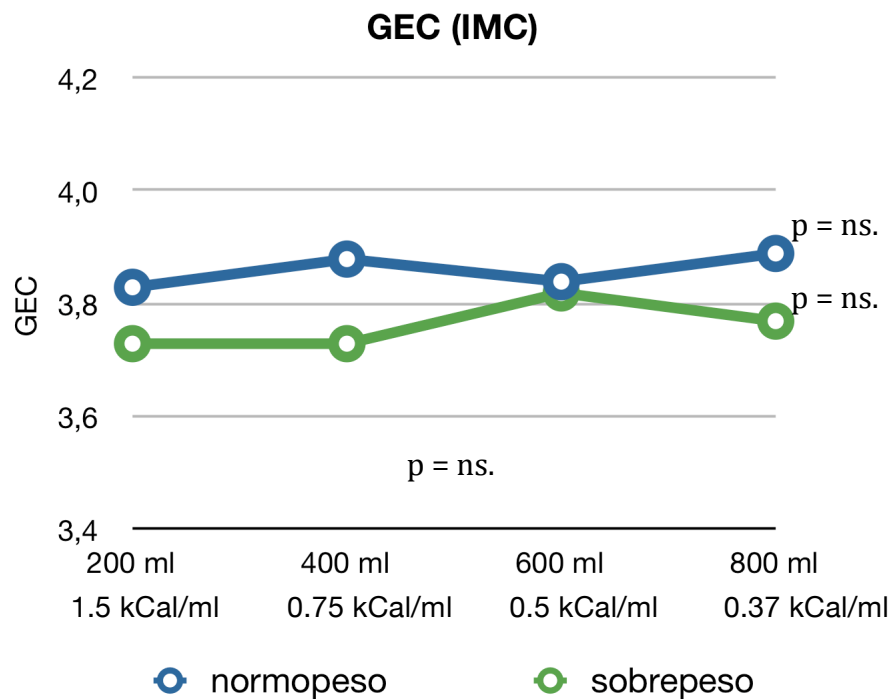
Gráfica 20: $t_{1/2}$ según la comida de prueba y el índice de masa corporal.

No existen diferencias en el t_{lag} entre normopeso y sobrepeso, en ninguna de las comidas de prueba ($p<0.05$, test de *Kruskal-Wallis*, gráfica 21).



Gráfica 21: t_{lag} según la comida de prueba y el índice de masa corporal.

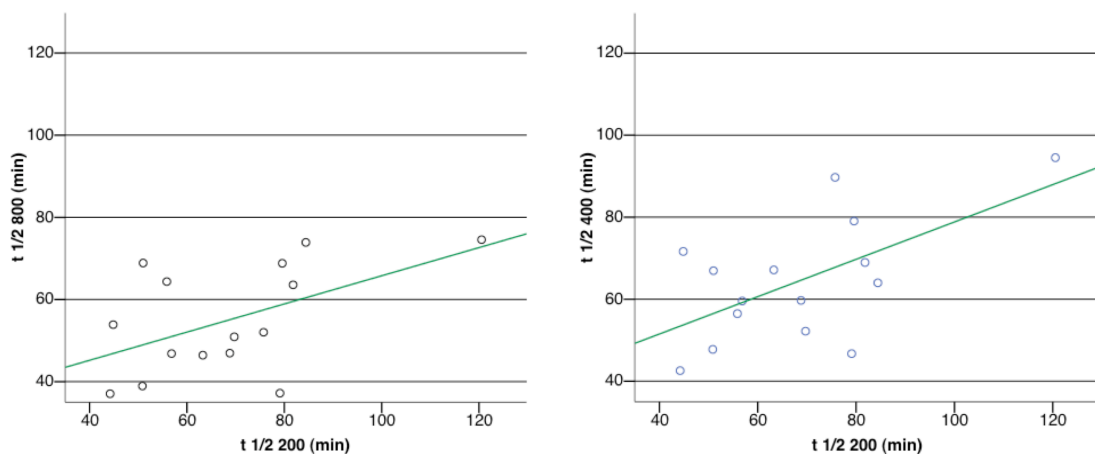
El GEC no presenta diferencias entre las comidas de prueba ($p > 0.05$, ANOVA-MR *Greenhouse-Geisser*, gráfica 22), ni entre sujetos con normopeso y sobrepeso ($p > 0.05$, ANOVA-MR *Greenhouse-Geisser*, gráfica 22).



Gráfica 22: GEC según la comida de prueba y el índice de masa corporal.

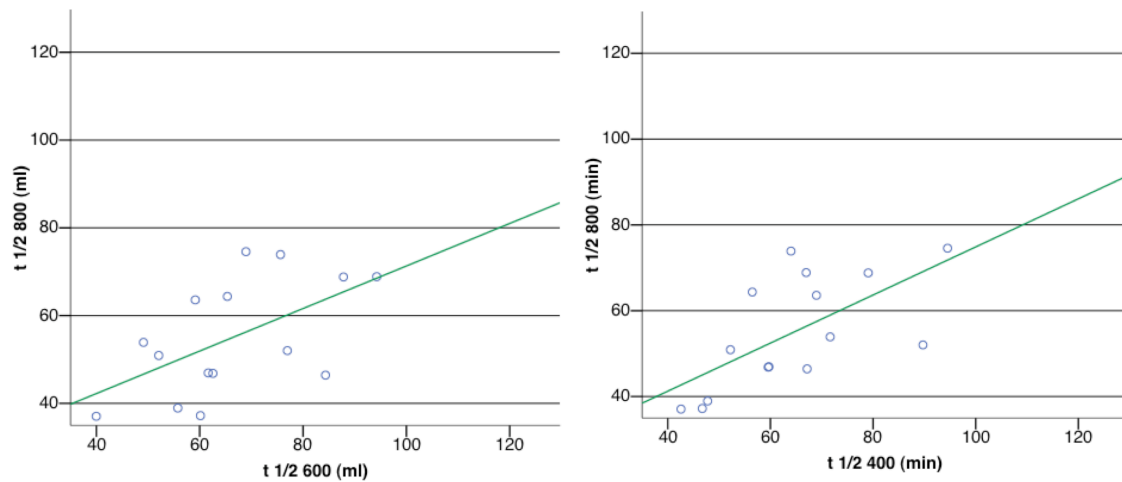
5.3 Relación de los parámetros de vaciado gástrico entre comidas de prueba.

Tiempo medio de vaciado gástrico ($t_{1/2}$): El $t_{1/2\ 200}$ presenta una correlación lineal fuerte directa con el $t_{1/2\ 400}$ ($r = 0.61$, $p=0.018$) y $t_{1/2\ 800}$ ($r = 0.51$, $p=0.04$), sin correlacionarse con el $t_{1/2\ 600}$ ($r = 0.26$, $p>0.05$). Los modelos de mejor ajuste de dichas variables corresponden a los modelos de regresión lineal $t_{1/2\ 400} = 33.294 + 0.455t_{1/2\ 200}$ ($R^2 = 0.36$, $p = 0.018$, gráfica 23), y $t_{1/2\ 800} = 31.480 + 0.343t_{1/2\ 200}$ ($R^2 = 0.269$, $p = 0.048$, gráfica 23). La variabilidad en el $t_{1/2\ 200}$ explica el 36% y el 26% de la variabilidad en el $t_{1/2\ 400}$ y $t_{1/2\ 800}$ respectivamente, mientras que no tiene influencia sobre la variabilidad en el $t_{1/2\ 600}$.



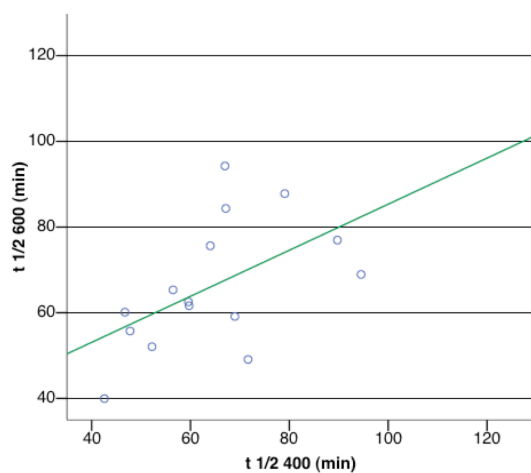
Gráfica 23: Modelos de regresión lineal simple $t_{1/2\ 800}$ y $t_{1/2\ 400}$ explicados por el $t_{1/2\ 200}$.

El $t_{1/2\ 800}$ presenta una correlación lineal fuerte directa con el $t_{1/2\ 200}$ ($r = 0.51$, $p=0.048$) $t_{1/2\ 400}$ ($r = 0.64$, $p = 0.01$), y $t_{1/2\ 600}$ ($r = 0.55$, $p = 0.03$). Los modelos de mejor ajuste de dichas variable corresponden a los modelos de regresión lineal $t_{1/2\ 800} = 31.480 + 0.343t_{1/2\ 200}$ ($R^2 = 0.269$, $p = 0.048$, gráfica 23), $t_{1/2\ 800} = 18.823 + 0.560t_{1/2\ 400}$ ($R^2 = 0.41$, $p = 0,01$, gráfica 24), y $t_{1/2\ 800} = 22.854 + 0.485t_{1/2\ 600}$ ($R^2 = 0.312$, $p = 0,03$, gráfica 24). El 26%, 41%, y 31% de la variabilidad en el $t_{1/2\ 800}$ se explica por la variabilidad en el $t_{1/2\ 200}$, $t_{1/2\ 400}$, y $t_{1/2\ 600}$ respectivamente.



Gráfica 24: Modelos de regresión lineal simple $t_{1/2\ 800}$ explicado por el $t_{1/2\ 600}$ y $t_{1/2\ 400}$.

El $t_{1/2\ 600}$ presenta una correlación lineal fuerte directa con el $t_{1/2\ 400}$ ($r = 0.53$, $p=0.04$), y el $t_{1/2\ 800}$ ($r = 0.55$, $p = 0.03$). Los modelos de mejor ajuste de dichas variable corresponden a los modelos de regresión lineal $t_{1/2\ 600} = 31.601 + 0.537t_{1/2\ 400}$ ($R^2 = 0.286$, $p = 0.04$, gráfica 25), y $t_{1/2\ 800} = 22.854 + 0.485t_{1/2\ 600}$ ($R^2 = 0.312$, $p = 0,03$, gráfica 24). El 28% de la variabilidad en el $t_{1/2\ 600}$ se explica por la variabilidad en el $t_{1/2\ 400}$.



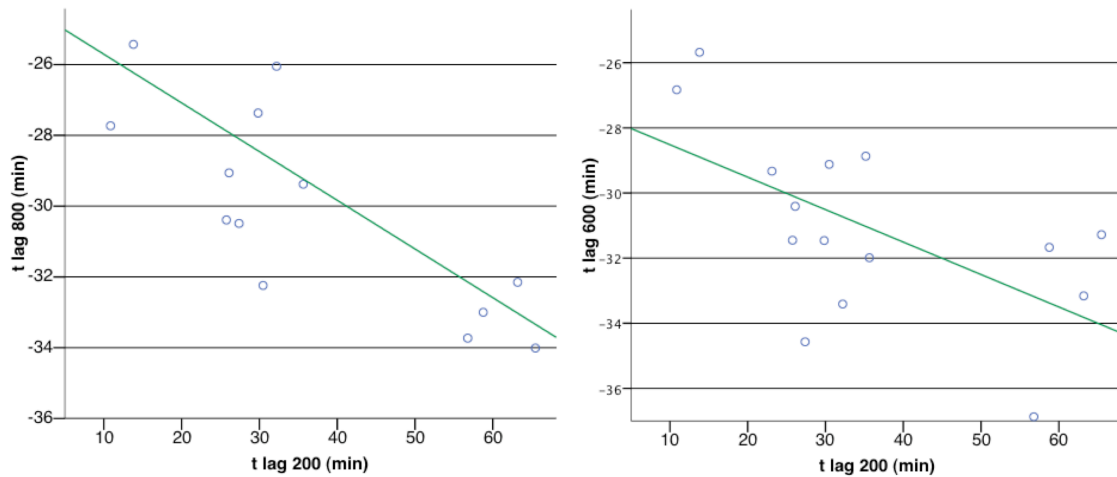
Gráfica 25: Modelo de regresión lineal simple $t_{1/2\ 600}$ explicado por el $t_{1/2\ 400}$.

Cambio porcentual en el tiempo medio de vaciado gástrico ($\delta\%t_{1/2}$): El $\delta\%t_{1/2}$ entre los tests realizados se presenta en la tabla 26, como media e intervalo de confianza al 95%. Sigue una distribución normal en todas las relaciones realizadas (test de *Shapiro-Wilk*, $p>0.05$), salvo el $\delta\%t_{1/2}^{800}_{2200}$ en el grupo de hombres. No existen diferencias entre sexos y grupos de índice de masa corporal (prueba de T de *Student*, $p>0.05$, prueba de U de *Mann-Whitney*, $p>0.05$, tabla 26).

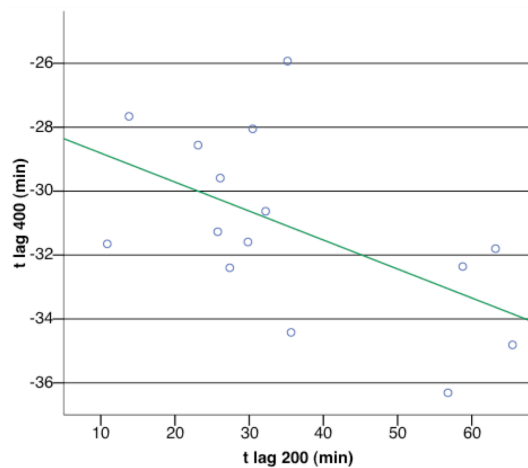
$\delta\%t_{1/2}$ en función del sexo e índice de masa corporal (media, IC 95%)						
	$\delta\%t_{1/2}^{800}_{2600}$	$\delta\%t_{1/2}^{800}_{2400}$	$\delta\%t_{1/2}^{800}_{2200}$	$\delta\%t_{1/2}^{600}_{2400}$	$\delta\%t_{1/2}^{600}_{2200}$	$\delta\%t_{1/2}^{400}_{2200}$
Global	-15.4 (-25.4 – -5.4)	-13.6 (-22.4 – -4.8)	-16.2 (-29 – -3.3)	4.7 (-6.6 – 16.2)	1.7 (-15.2 – 18.6)	-1.9 (-15.8 – 11.8)
Hombres	-16.8 (-32.6 – -1)	-17.2 (-31.9 – -2.4)	-16.8 (-30.3 – -3.2)*	1.7 (-14 – 17.4)	2.3 (-12.4 – 17.1)	3.7 (-18.9 – 26.4)
Mujeres	-13.8 (-30.7 – -3.1)	-9.5 (-22.1 – 3)	-15.5 (-44 – 13.1)	8.3 (-13.4 – 30)	1 (-38.3 – 40.4)	-8.5 (-29.3 – 12.2)
Normopeso	-12.3 (-29.4 – 4.8)	-12.3 (-23.9 – -0.6)	-15.4 (-35.1 – 4.4)	3.6 (-13.6 – 20.8)	-2 (-21 – 16.9)	-2.4 (-27.1 – 22.3)
Sobrepeso	-17 (-33.9 – -0.1)	-14.6 (-36 – 6.8)	-16 (-44.1 – 12.1)	4.3 (-20.7 – 29.4)	5.4 (-39.4 – 50.4)	-0.7 (-24.5 – 23)
*distribución no gaussiana						

Tabla 26: $\delta\%t_{1/2}$ global, por sexos y grupos de índice de masa corporal.

Tiempo de fase lag (t_{lag}): El $t_{lag\ 200}$ presenta una correlación lineal fuerte inversa con el $t_{lag\ 400}$ ($r = -0.55$, $p=0.03$), $t_{lag\ 600}$ ($r = -0.59$, $p = 0.01$), y $t_{lag\ 800}$ ($r = -0.68$, $p=0.005$). Los modelos de mejor ajuste de dichas variables corresponden a los modelos de regresión lineal $t_{lag\ 800} = -24.332 - 0.138t_{lag\ 200}$ ($R^2 = 0.47$, $p = 0.005$, gráfica 26), $t_{lag\ 600} = -27.522 - 0.1t_{lag\ 200}$ ($R^2 = 0.35$, $p = 0.01$, gráfica 26), $t_{lag\ 400} = -27.904 - 0.09t_{lag\ 200}$ ($R^2 = 0.3$, $p = 0.03$, gráfica 27).



Gráfica 26: Modelos de regresión lineal simple $t_{lag\ 800}$ y $t_{lag\ 600}$, explicado por el $t_{lag\ 200}$.



Gráfica 27: Modelo de regresión lineal simple $t_{lag\ 400}$ explicado por el $t_{lag\ 200}$.

Cambio porcentual en el tiempo de fase lag ($\delta\%t_{lag}$): El $\delta\%t_{lag}$ entre los tests realizados se presenta en la tabla 27, como media e intervalo de confianza al 95%. El $\delta\%t_{lag}$ entre la comida de prueba de 200 ml y las comidas de 400, 600, y 800 ml no sigue una distribución normal (test de *Shapiro-Wilk*, $p < 0.05$). El $\delta\%t_{lag}$ entre las comidas de 400, 600, y 800 ml cumple con los criterios de normalidad (test de *Shapiro-Wilk*, $p > 0.05$). No existen diferencias en el $\delta\%t_{lag}$ entre sexos y grupos de índice de masa corporal (prueba de U de *Mann-Whitney*, $p > 0.05$, prueba de T de *Student*, $p > 0.05$) salvo diferencias entre hombres y mujeres para el $\delta\%t_{lag\ 800/600}$ (prueba de T de *Student*, $p < 0.05$).

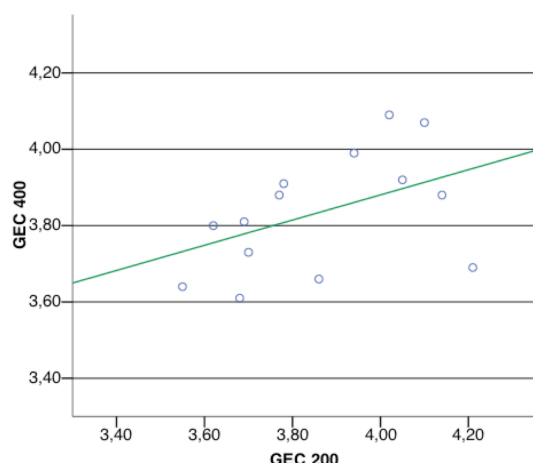
$\delta\%t_{la}$ en función del sexo e índice de masa corporal (media, IC 95%)						
	$\delta\%t_{lag\ 600}^{800}$	$\delta\%t_{lag\ 400}^{800}$	$\delta\%t_{lag\ 200}^{800}$	$\delta\%t_{lag\ 400}^{600}$	$\delta\%t_{lag\ 200}^{600}$	$\delta\%t_{lag\ 200}^{400}$
Global	-4.6 (-10.6 – 1.3)	-4.9 (-10.3 – 0.5)	-201.6 (-231.8 – - 171.3) *	0.1 (-3.9 – 4.1)	-206.6 (-235.8 – - 117.3) *	-208.8 (-243.7 – - 173.9) *
Hombres	-5 (-16.6 – 6.5) **	-3.7 (-14.3 – 6.8)	-189.4 (-208.4 – - 170.4) *	1.7 (-4.3 – 7.8)	-195.4 (-216 – - 174.8) *	-193.4 (-212.7 – - 174.1) *
Mujeres	-4.2 (-10.7 – 2.2) **	-6.2 (-11.7 – -0.7)	-215.5 (-286.8 – - 144.2) *	-1.7 (-8.6 – 5.1)	-219.4 (-287.6 – - 151.1) *	-226.4 (-309 – - 143.8) *
Normopeso	-0.7 (-9.8 – -8.3)	-1.6 (-11.3 – 7.9)	-220.6 (-227.2 – - 164) *	-0.7 (-1 – 5.5)	-221 (-275.1 – - 166.9) *	-226.4 (-293.4 – - 159.3) *
Sobrepeso	-12.1 (-18.4 – -5.8)	-9.7 (-16.4 – -2.9)	-184.5 (-208.5 – - 160.5) *	2.9 (-3.6 – 9.5)	-197.1 (-227.1 – - 167.1) *	-194.7 (-224.1 – - 165.3) *

*distribución no gaussiana

** $p < 0.05$ (prueba de T de *Student*)

Tabla 27: $\delta\%t_{lag}$ global, por sexos y grupos de índice de masa corporal.

Coefficiente de vaciado gástrico (GEC): El GEC_{200} presenta una correlación lineal directa fuerte con el GEC_{400} ($r = 0.56$, $p=0,02$), no presentando correlaciones con el GEC_{600} ($r=0.51$, $p=0.051$), ni GEC_{800} ($r = -0.009$, $p = 0.94$). El modelo de mejor ajuste del GEC_{400} frente al GEC_{200} corresponde al modelo de regresión lineal $GEC_{400} = 2.561 + 0.33GEC_{200}$ ($R^2=0.31$, $p=0,02$, gráfica 28).



Gráfica 28: Modelo de regresión lineal simple GEC_{400} explicado por el GEC_{200} .

Cambio porcentual en el coeficiente de vaciado gástrico ($\delta\%GEC$): El $\delta\%GEC$ se presenta en la tabla 28, como media e intervalo de confianza al 95%. Sigue una distribución normal en las relaciones realizadas (test de *Shapiro-Wilk*, $p>0.05$), salvo el $\delta\%GEC_{400}^{600}$ en mujeres, y el $\delta\%GEC_{200}^{400}$ en el grupo de normopeso (test de *Shapiro-Wilk*, $p>0.05$). No existen diferencias entre sexos y e IMC (prueba de T de *Student*, $p>0.05$, prueba de U de *Mann-Whitney*, $p>0.05$).

$\delta\%GEC$ entre las diferentes comidas de prueba en función del sexo e índice de masa corporal (media, IC 95%)

	$\delta\%GEC_{600}^{800}$	$\delta\%GEC_{400}^{800}$	$\delta\%GEC_{200}^{800}$	$\delta\%GEC_{400}^{600}$	$\delta\%GEC_{200}^{600}$	$\delta\%GEC_{200}^{400}$
Global	0.17 (-2.56 – 2.91)	0.73 (-2.52 – 3.99)	1.14 (-3.63 – 5.92)	0.57 (-1.53 – 2.68)	0.92 (-2.74 – 4.58)	0.38 (-2.95 – 3.72)
Hombres	1.63 (-1.88 – 5.16)	1.64 (-2.93 – 6.21)	0.92 (-3.9 – 5.75)	0.02 (-3.41 – 3.46)	-0.72 (-3.44 – 1.99)	-0.64 (-4.07 – 2.78)
Mujeres	-1.49 (-6.58 – 3.59)	-0.31 (-6.41 – 5.79)	1.4 (-9.33 – 12.1)	1.20 (-2.15 – 4.56)*	2.80 (-5.58 – 11.1)	1.56 (-5.72 – 8.85)
Normopeso	1.48 (-2.29 – 5.25)	0.54 (-4.69 – 5.78)	1.68 (-3.73 – 7.09)	-0.93 (-4.33 – 2.46)	0.18 (-3.41 – 3.78)	1.15 (-1.26 – 3.57)*
Sobrepeso	-1.45 (-7.57 – 4.67)	1.09 (-5.68 – 7.87)	1.67 (-10.6 – 13.9)	2.59 (-0.53 – 5.72)	3.02 (-6.45 – 12.5)	0.47 (-8.92 – 9.86)

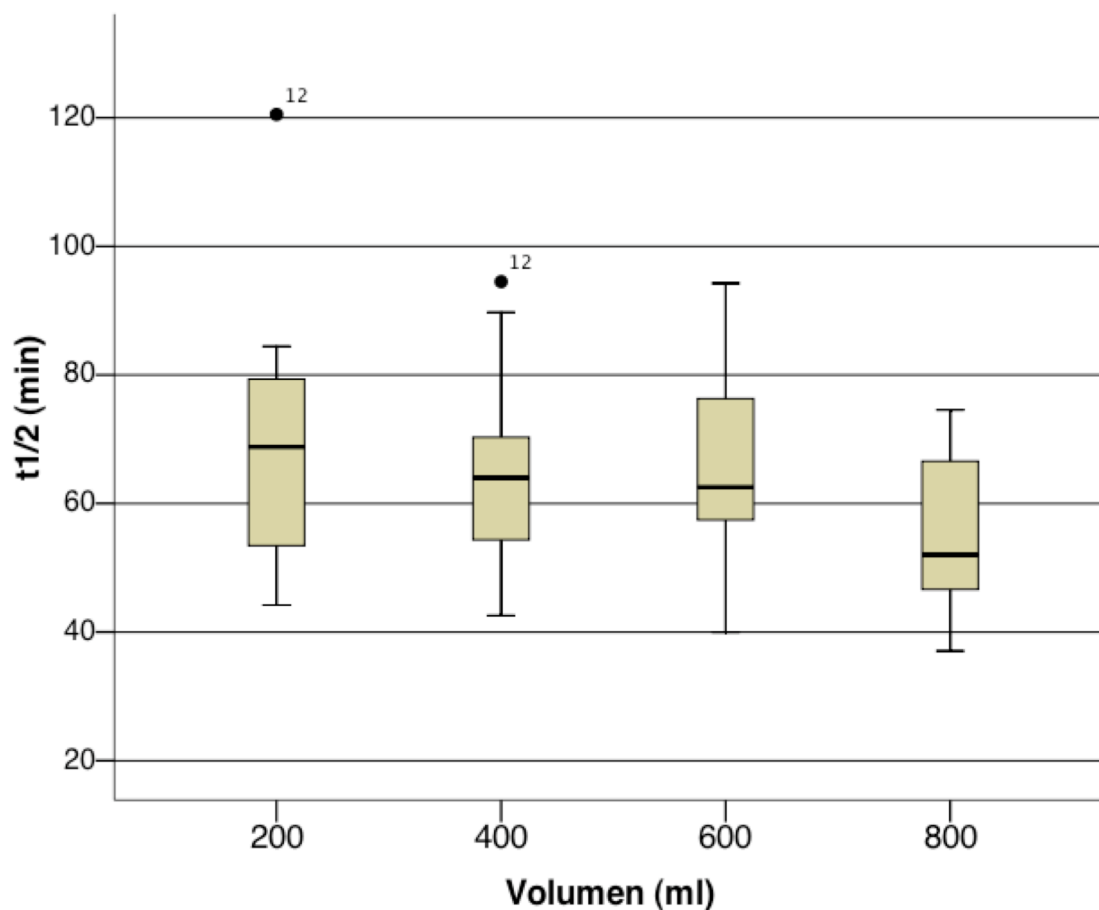
*distribución no gaussiana

Tabla 28: $\delta\%GEC$ global, por sexos y grupos de índice de masa corporal.

5.4 Valores de referencia.

Tiempo medio de vaciado gástrico ($t_{1/2}$): Se definen los valores de referencia del $t_{1/2}$ de diferentes comidas líquidas de prueba, basados en la muestra poblacional, como el intervalo de confianza al 95% para la media muestral (tabla 29, gráfica 30).

El $t_{1/2}$ sigue una distribución normal (test de *Kolmogorov-Smirnov*, $p>0.05$, test de *Shapiro-Wilk*, $p>0.05$) en los cuatro tests realizados. Se identifica el sujeto 12 como valor atípico de la distribución para las comidas de prueba de 200 ml ($t_{1/2\ 200}(12)=120.5$ min, 1.5IRQ $t_{1/2\ 200}$: 26–111.5 min), y 400 ml ($t_{1/2\ 400}(12)=94.5$ min, 1.5IRQ $t_{1/2\ 400}$: 34.8–93.6 min) (gráfica 29).

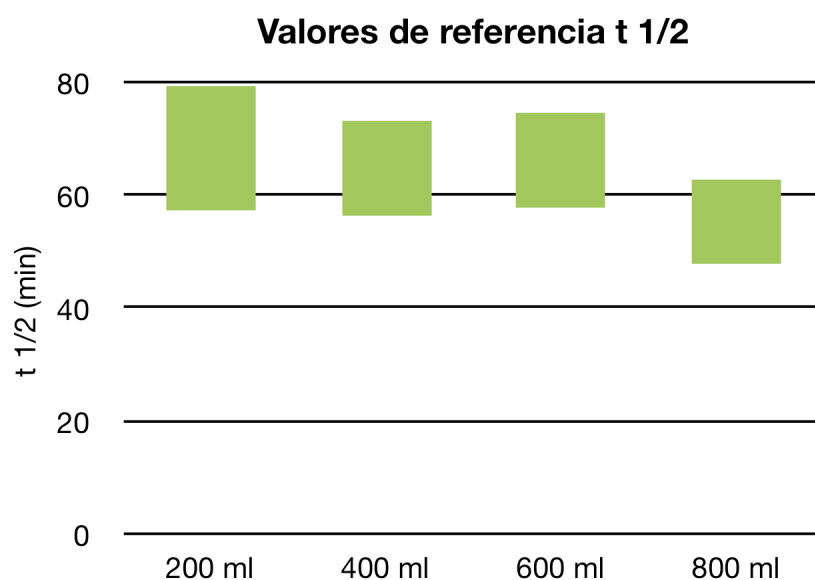


Grafica 29: Distribución del $t_{1/2}$ según la comida de prueba. Se identifican valores atípicos (sujeto 12) para las comidas de prueba de 200ml-300 kCal-1.5 kCal/ml y 400 ml-300 kCal-0.75 kCal/ml.

Los valores de referencia del $t_{1/2}$, para las comidas de prueba de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml y 400 ml-300 kCal-0.75 kCal/ml, se determinan incluyendo el valor atípico de la distribución. Las variables $t_{1/2\ 200}$ y $t_{1/2\ 400}$ siguen una distribución normal, por lo que la muestra se considera representativa de la población de referencia.

Valores de referencia tiempo medio de vaciado gástrico de líquidos ($t_{1/2}$)			
Comida de prueba		Valores de referencia $t_{1/2}$	
Volumen (ml)	Energía (KCal)	Límite inferior (min)	Límite superior (min)
200	300	57.4	79.4
400	300	56.1	72.8
600	300	57.9	74.6
800	300	47.7	62.2

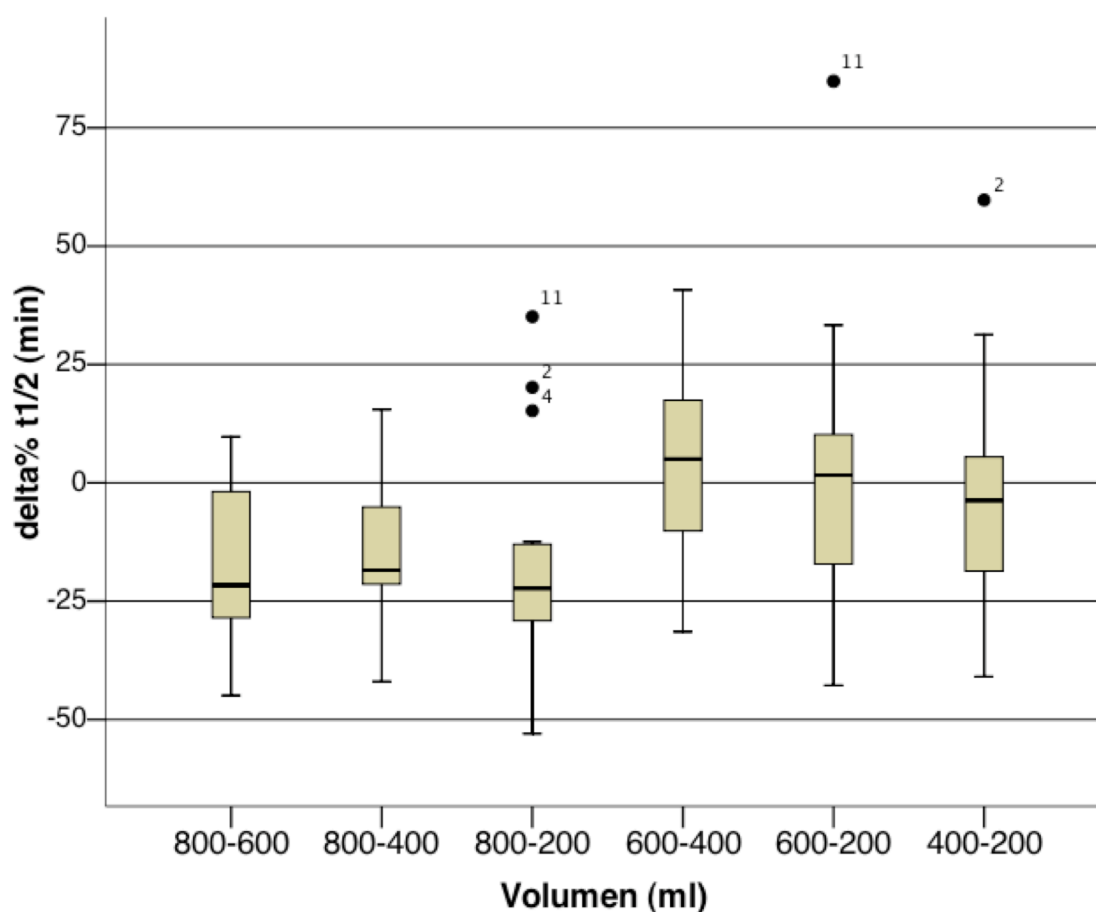
Tabla 29: Valores de referencia para el $t_{1/2}$ de diferentes comidas líquidas de prueba.



Gráfica 30: Valores de referencia del $t_{1/2}$, de diferentes comidas de prueba, con el mismo contenido calórico y composición de macronutrientes, determinados por el intervalo de confianza al 95% en torno a la media muestral.

Cambio porcentual en el tiempo medio de vaciado gástrico ($\delta\%t_{1/2}$): Se definen los valores de referencia del $\delta\%t_{1/2}$, basados en la muestra poblacional, como el intervalo de confianza al 95% para la media (tabla 30, gráfica 32).

La variable $\delta\%t_{1/2}$ cumple con los supuestos de normalidad (test de *Shapiro-Wilk*, $p>0,05$), en todas las comparaciones realizadas. Se identifican los sujetos 2, 4, y 11, como valores atípicos de la distribución para la comparación $\delta\%t_{1/2}$ 800-200, ($\delta\%t_{1/2}$ 800-200(2)= 20.1 min, $\delta\%t_{1/2}$ 800-200(4)=15.2 min, $\delta\%t_{1/2}$ 800-200(11)=35 min, 1.5IRQ $\delta\%t_{1/2}$ 800-200: -51–5.4 min). Se identifica el sujeto 11 como valor atípico de la distribución para la comparación $\delta\%t_{1/2}$ 600-200 ($\delta\%t_{1/2}$ 600-200(11)=84.8 min, 1.5IRQ $\delta\%t_{1/2}$ 600-200: -49.8–53 min), y el sujeto 2 para la comparación $\delta\%t_{1/2}$ 400-200 ($\delta\%t_{1/2}$ 400-200(2)=59.7 min, 1.5IRQ $\delta\%t_{1/2}$ 400-200: -45.3–37.8 min) (gráfica 31).



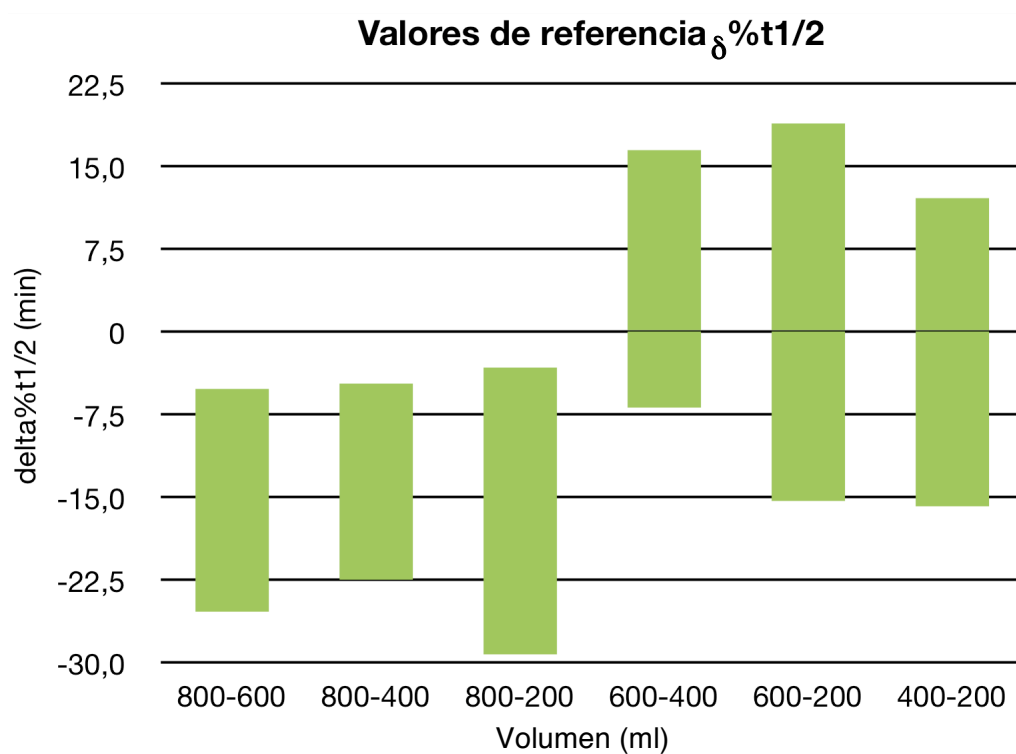
Gráfica 31: Distribución del $\delta\%t_{1/2}$. Se registran tres valores atípicos en la comparación 800–200 ml (sujetos 2, 4, 11), y un valor atípico en las comparaciones 600–200 ml (sujeto 11), y 400–200 ml (sujeto 2).

Los valores de referencia del $\delta\%t_{1/2}$ se determina teniendo en cuenta los valores atípicos, pues la variable $\delta\%t_{1/2}$ sigue una distribución normal en todas las comparaciones realizadas, por lo que los parámetros muestrales se consideran representativos de la población de referencia. La variable $\delta\%t_{1/2\ 800-200}$ presenta tres valores atípicos en la distribución, una frecuencia anormalmente alta dentro de una distribución normal, lo que resta validez a los valores de referencia de la variable $\delta\%t_{1/2\ 800-200}$.

**Valores de referencia cambio porcentual en el tiempo medio de vaciado
gástrico de líquidos entre comidas de prueba de diferente volumen
($\delta\%t_{1/2}$)**

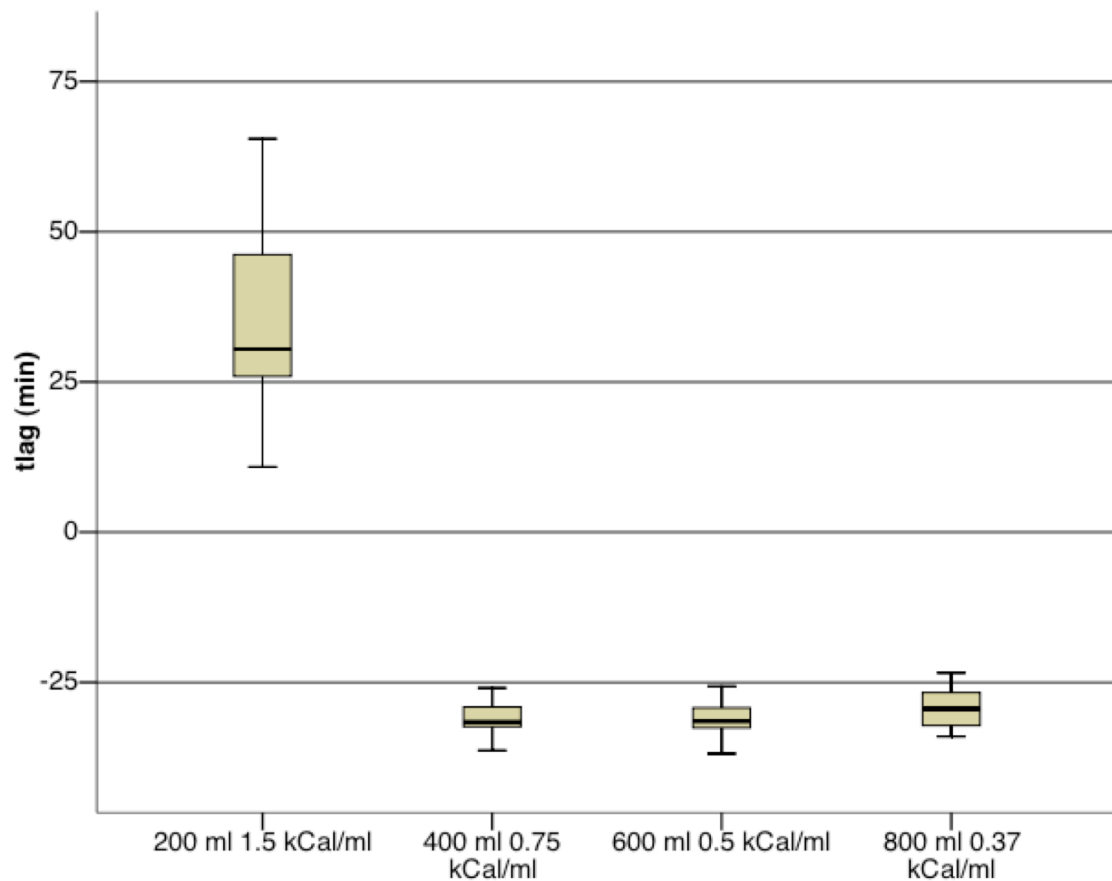
Comida de prueba		Valores de referencia $\delta\%t_{1/2}$	
Volumen (ml)	Energía (KCal)	Límite inferior (min)	Límite superior (min)
800-600	300-300	-25.4	-5.4
800-400	300-300	-22.4	-4.8
800-200 (*)	300-300	-29.1	-3.3
600-400	300-300	-6.6	16.2
600-200	300-300	-15.2	18.6
400-200	300-300	-15.8	11.8

Tabla 30: Valores de referencia para el $\delta\%t_{1/2}$ de diferentes comidas líquidas de prueba. (*) más de un valor atípico en la distribución.



Gráfica 32: Valores de referencia para el $\delta\%t_{1/2}$ ante diferentes volúmenes de comida de prueba, del mismo contenido calórico y composición de macronutrientes, determinados por el intervalo de confianza al 95% en torno a la media muestral.

Tiempo de fase lag (t_{lag}): Se definen los valores de referencia del t_{lag} de diferentes comidas líquidas de prueba, basados en la muestra poblacional, como el intervalo de confianza al 95% para la media muestral (tabla 31).



Grafica 33: Distribución del t_{lag} en cada comida de prueba administrada. No se identifican valores atípicos.

El t_{lag} sigue una distribución normal en los cuatro tests realizados (test de *Shapiro-Wilk*, $p > 0.05$), y no se identifican valores atípicos en la distribución (gráfica 33).

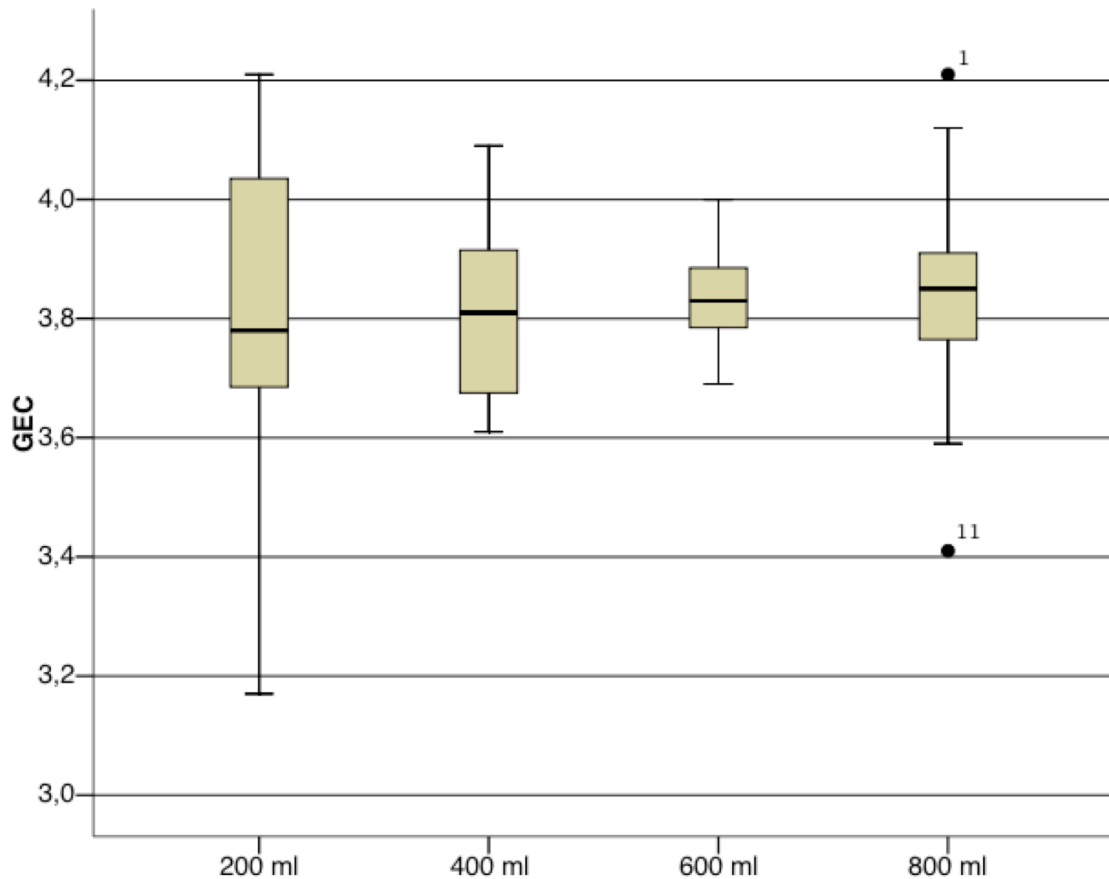
Valores de referencia tiempo de fase <i>lag</i> de vaciado gástrico de líquidos (t_{lag})			
Comida de prueba		Valores de referencia t_{lag}	
Volumen (ml)	Densidad calórica (KCal/ml)	Límite inferior (min)	Límite superior (min)
200	1.5	26	45.2
400*	0.75	- 32.7	- 29.6
600*	0.5	- 32.7	- 29.5
800*	0.37	- 31.1	- 27.3

Tabla 31: Valores de referencia para el t_{lag} de diferentes comidas líquidas de prueba. (*) ausencia de fase *lag*.

Cambio porcentual en el tiempo de fase lag ($\delta\%t_{lag}$): La variable $\delta\%t_{lag}$ incumple los supuestos de normalidad en las comparaciones $t_{lag\ 200}$ con $t_{lag\ 400}$, $t_{lag\ 600}$, y $t_{lag\ 800}$ (test de *Shapiro-Wilk*, $p < 0.05$), por lo que no se pueden establecer rangos de referencia para dichas variables.

Coefficiente de vaciado gástrico (GEC): Se definen los valores de referencia del GEC de diferentes comidas líquidas de prueba, basados en la muestra poblacional, como el intervalo de confianza al 95% para la media muestral (tabla 32 gráfica 35).

El GEC sigue una distribución normal en los cuatro tests realizados (test de *Kolmogorov-Smirnov*, $p > 0.05$, test de *Shapiro-Wilk*, $p > 0.05$). Se identifican los sujetos 1 y 11 como valores atípicos para la comida de prueba de 800 ml ($GEC_{800}(1) = 4.21$, $GEC_{800}(11) = 3.41$, $1.5IRQGEC_{800} = 3.55-4.12$, gráfica 34).

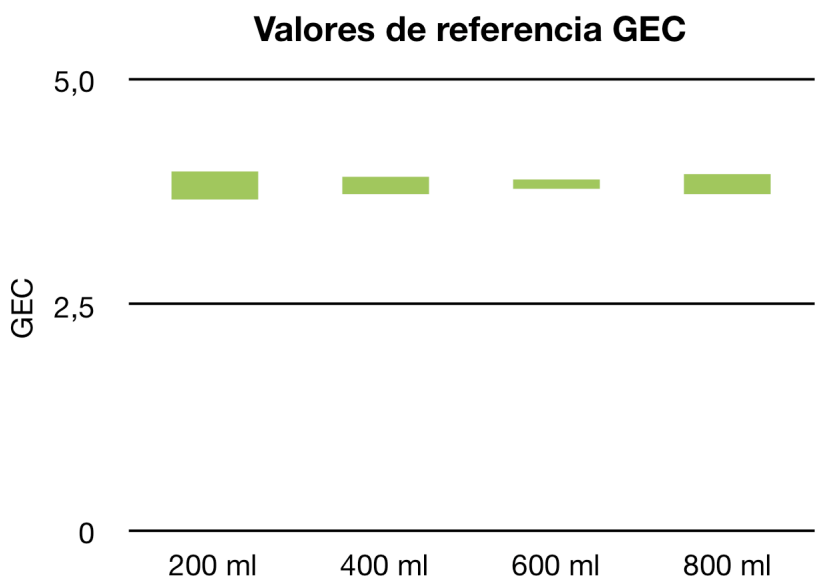


Grafica 34: Distribución del GEC según la comida de prueba. Se identifican valores atípicos en los casos 1 y 11 de la variable GEC_{800} .

Los valores de referencia del GEC para la comida de prueba de 800 ml se determina incluyendo los dos valores atípicos de la distribución, dado que la variable GEC_{800} sigue una distribución normal a pesar de dichos valores (tabla 32, gráfica 35).

Valores de referencia coeficiente de vaciado gástrico de líquidos (GEC)			
Comida de prueba		Valores de referencia GEC	
Volumen (ml)	Energía (KCal)	Límite inferior	Límite superior
200	300	3.66	3.96
400	300	3.73	3.90
600	300	3.78	3.88
800	300	3.73	3.95

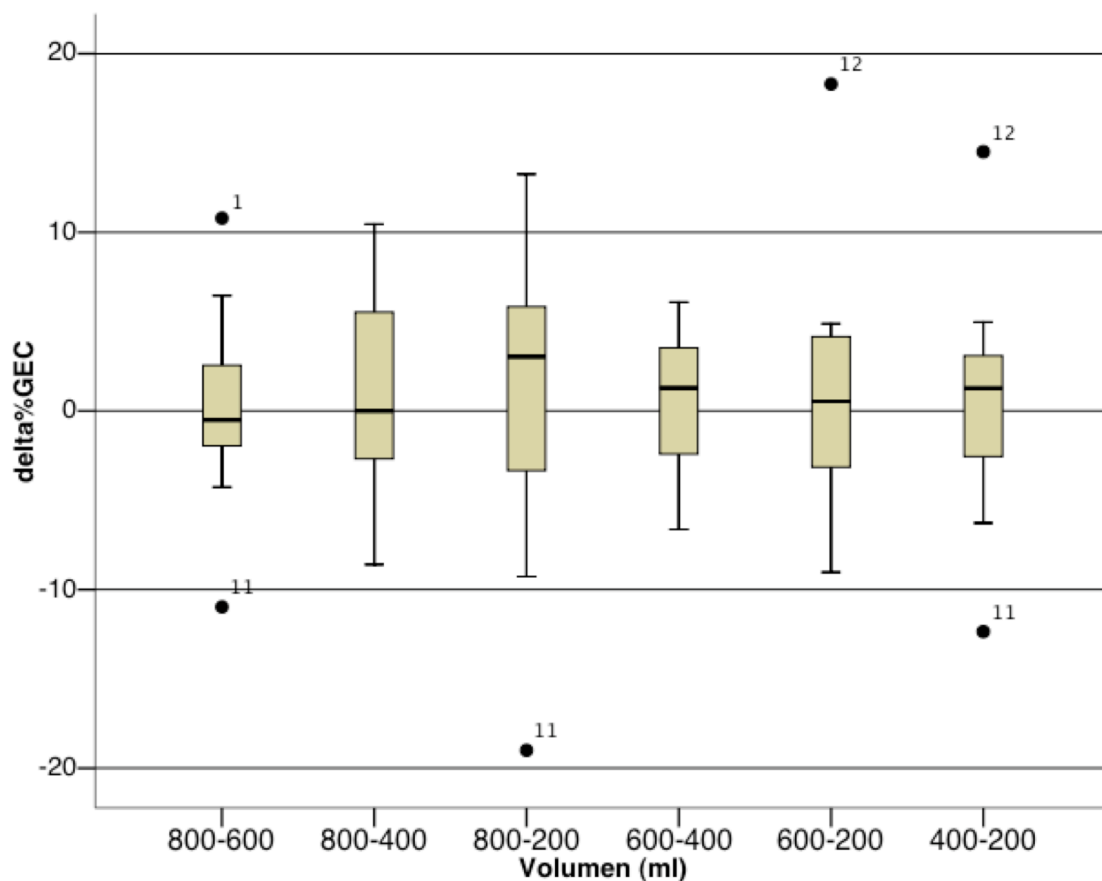
Tabla 32: Valores de referencia para el GEC de diferentes comidas líquidas de prueba.



Gráfica 35: Valores de referencia del GEC, ante diferentes volúmenes de comida de prueba, del mismo contenido calórico y composición de macronutrientes, determinados por el intervalo de confianza al 95% en torno a la media muestral.

Cambio porcentual en el coeficiente de vaciado gástrico ($\delta\%$ GEC): Se definen los valores de referencia del $\delta\%$ GEC, basados en la muestra poblacional, como el intervalo de confianza al 95% para la media muestral (tabla 33).

La variable $\delta\%GEC$ cumple con los supuestos de normalidad en todas las comparaciones realizadas (test de *Kolmogorov-Smirnov*, $p>0.05$, test de *Shapiro-Wilk*, $p>0.05$). Se identifican los sujetos 1 y 11 como valores atípicos de la distribución $\delta\%GEC_{800-600}$ ($\delta\%GEC_{800-600}(1) = 10.79$, $\delta\%GEC_{800-600}(11) = -10.97$, $1.5IQR\delta\%GEC_{800-600}$: $-7.46 - 7.80$, gráfica 36). Se identifica el sujeto 11 como valor atípico de la distribución $\delta\%GEC_{800-200}$ ($\delta\%GEC_{800-200}(11) = -19$, $1.5IQR\delta\%GEC_{800-200}$: $-14.63 - 16.92$, gráfica 36). Se identifica el sujeto 12 como valor atípico de la distribución $\delta\%GEC_{600-200}$ ($\delta\%GEC_{600-200}(12) = 18.3$, $1.5IQR\delta\%GEC_{600-200}$: $-11.89 - 13.74$, gráfica 36). Se identifican los sujetos 11 y 12 como valores atípicos de la distribución $\delta\%GEC_{400-200}$ ($\delta\%GEC_{400-200}(11) = -12.35$, $\delta\%GEC_{400-200}(12) = 14.51$, $1.5IQR\delta\%GEC_{400-200}$: $-9.30 - 10.07$, gráfica 36).



Gráfica 36: Distribución del $\delta\%GEC$ entre comidas de prueba de diferentes volúmenes.

Los valores de referencia del $\delta\%GEC$ se determina teniendo en cuenta los valores atípicos, pues la variable $\delta\%GEC$ sigue una distribución normal en todas las comparaciones realizadas. Las variables $\delta\%GEC_{800-600}$, y $\delta\%GEC_{400-200}$ presentan dos valores atípicos en la distribución, lo que resta validez a los valores de referencia de dichas variables.

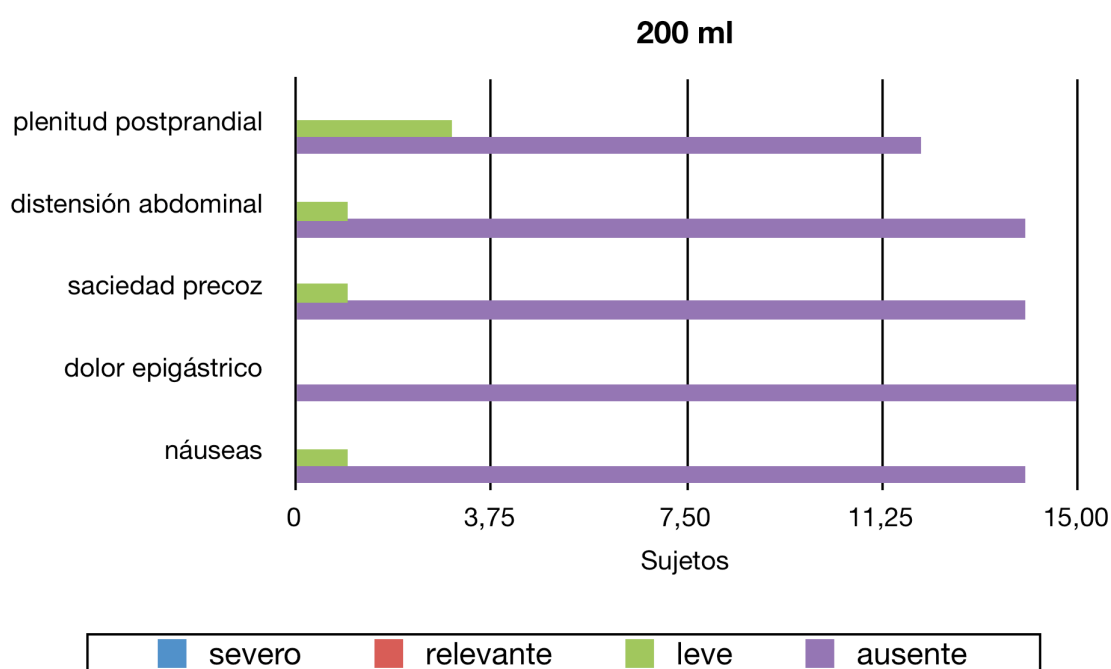
Valores de referencia cambio porcentual en el coeficiente de vaciado gástrico de líquidos entre comidas de prueba de diferente volumen ($\delta\%GEC$)			
Comida de prueba		Valores de referencia $\delta\%GEC$	
Volumen (ml)	Energía (KCal)	Límite inferior	Límite superior
800-600 (*)	300-300	- 2.56	2.91
800-400	300-300	- 2.52	3.99
800-200	300-300	-3.63	5.92
600-400	300-300	-1.53	2.68
600-200	300-300	-2.74	4.58
400-200 (*)	300-300	-2.95	3.72

Tabla 33: Valores de referencia para el $\delta\%GEC$ de diferentes comidas líquidas de prueba. (*) más de un valor atípico en la distribución.

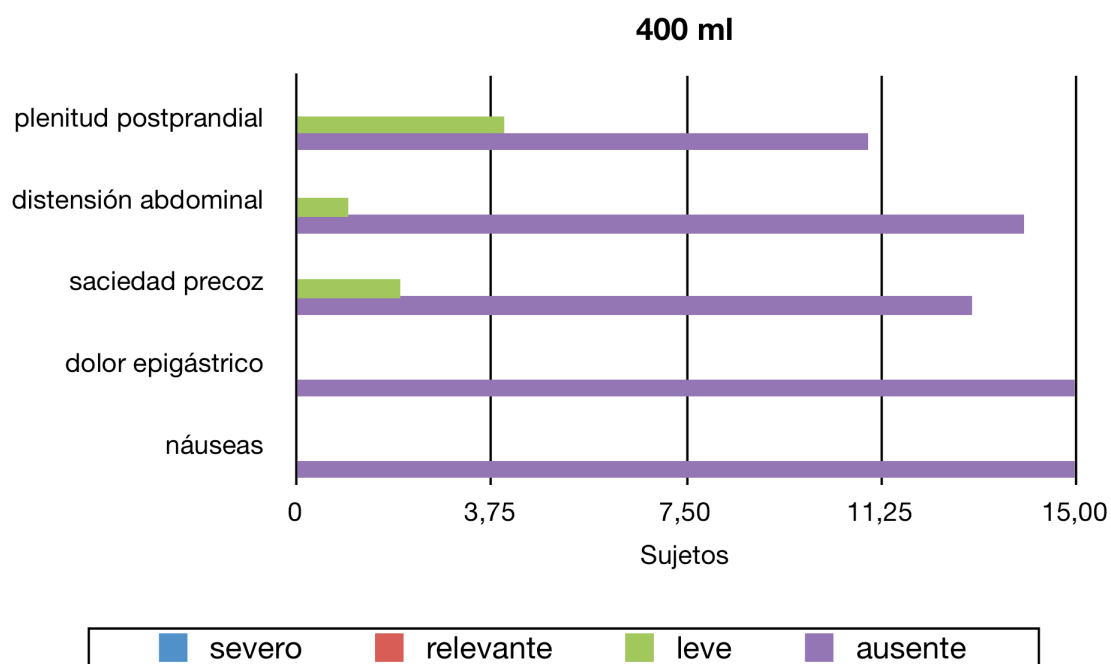
5.5 Síntomas digestivos.

5.5.1 Relación con la comida de prueba.

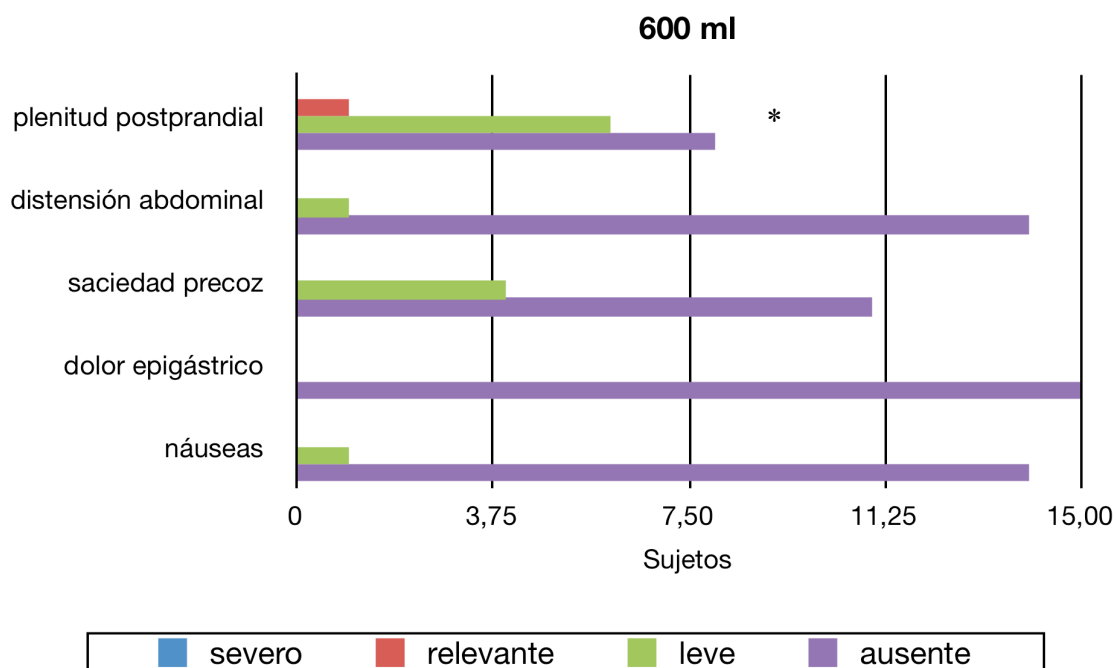
Se estudia la relación entre la presencia e intensidad de los síntomas plenitud postprandial, distensión abdominal superior, saciedad precoz, dolor epigástrico, y náuseas, y las características de la comida líquida de prueba administrada. La distribución de la intensidad de los síntomas no cumple los supuestos de normalidad (Test de *Kolmogorov Smirnov* $p < 0.05$, Test de *Shapiro Wilk* $p < 0.05$), por lo que se emplean los tests estadísticos no paramétricos de *Friedman* y *Wilcoxon* para muestras relacionadas. Los síntomas asociados a cada comida de prueba se representan en las gráficas 37-40, registrando un mayor número de sujetos con plenitud postprandial y saciedad precoz tras las comidas de prueba de 600 ml y 800 ml (test de *Friedman*, $p < 0.05$, test de *Wilcoxon*, $p < 0.05$).



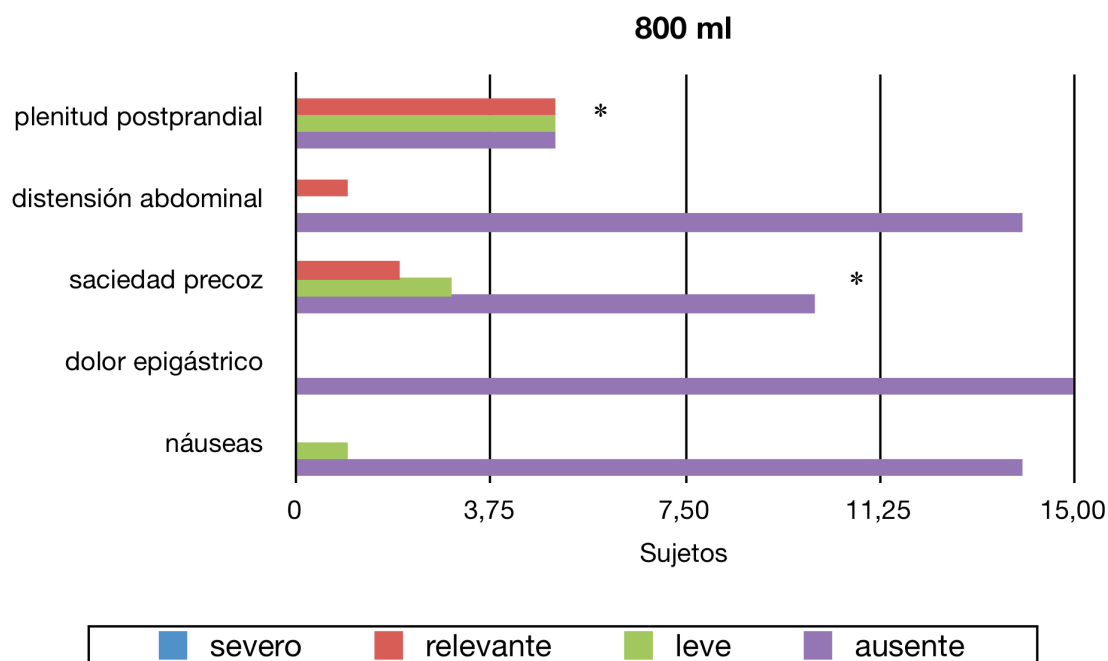
Gráfica 37: Síntomas digestivos, según el número de sujetos e intensidad, asociados a la comida de prueba de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml.



Gráfica 38: Síntomas digestivos, según el número de sujetos e intensidad, asociados a la comida de prueba de 400 ml-300 kCal-0.75 kCal/ml.



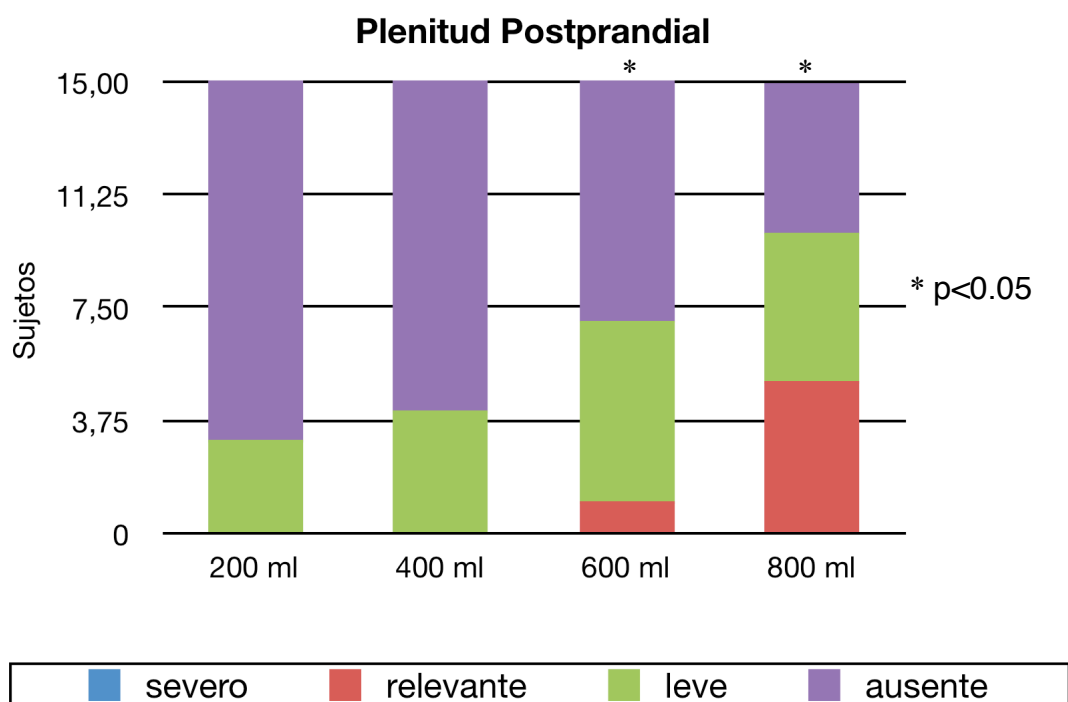
Gráfica 39: Síntomas digestivos, según el número de sujetos e intensidad, asociados a la comida de prueba de 600 ml-300 kCal-0.5 kCal/ml * $p < 0.05$



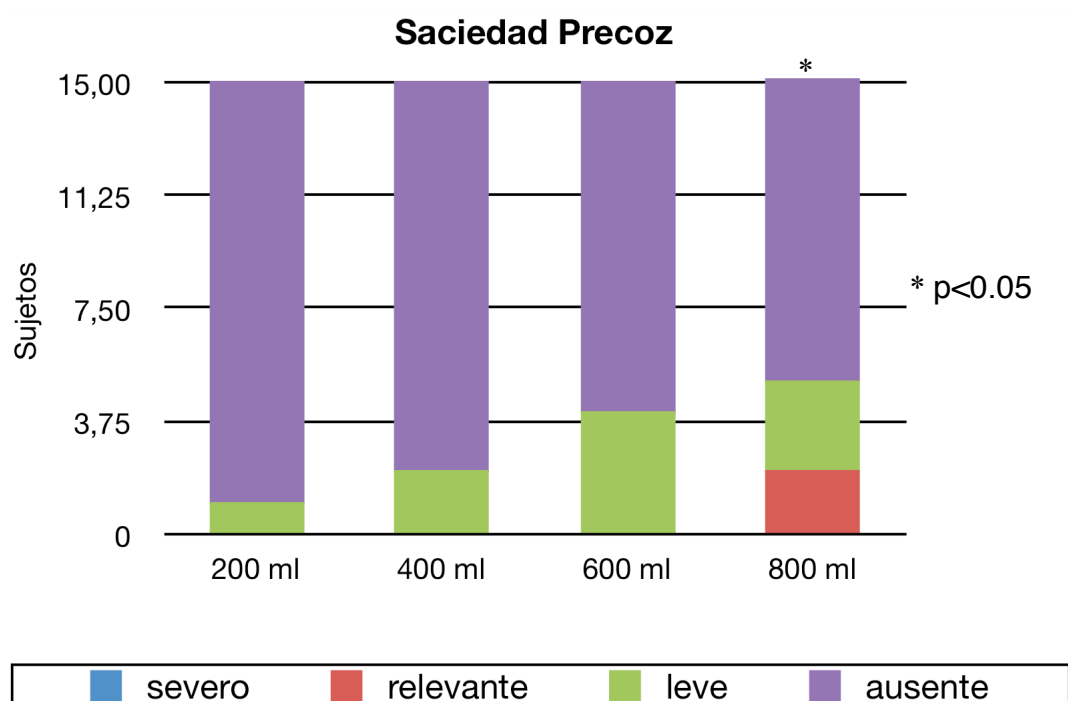
Gráfica 40: Síntomas digestivos, según el número de sujetos e intensidad, asociados a la comida de prueba de 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml. * $p < 0.05$

No hay relación entre la comida de prueba administrada y los síntomas distensión abdominal, dolor epigástrico, y náuseas (Test de *Friedman*, $p > 0.05$). Un sujeto experimenta distensión abdominal tras las cuatro comidas de prueba administradas. Un sujeto experimenta náuseas en tres de las cuatro comidas de prueba. Ningún sujeto presenta dolor epigástrico.

Las comidas de prueba de mayor volumen inducen los síntomas plenitud postprandial y saciedad precoz, en un mayor número de sujetos (test de *Friedman*, $p < 0.05$, test de *Wilcoxon*, $p < 0.05$), y con mayor intensidad (test de *Friedman*, $p < 0.05$, test de *Wilcoxon*, $p < 0.05$). Para el síntoma plenitud postprandial se registran diferencias en las comidas de prueba de 600 ml-300 kCal-0.5 kCal/ml y 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml, y para el síntoma saciedad precoz, en la comida de 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml (gráficas 41, 42).



Gráfica 41: Intensidad del síntoma plenitud postprandial en cada comida de prueba. Las comidas de mayor volumen se asocian a mayor severidad (test de *Wilcoxon*, $p < 0.05$).

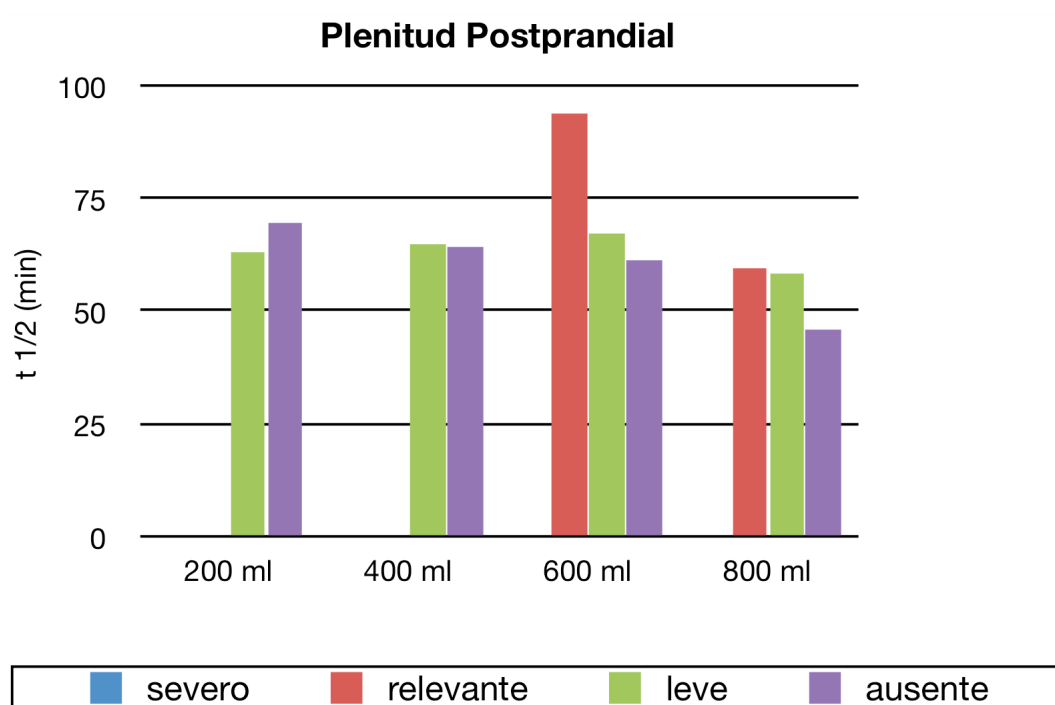


Gráfica 42: Intensidad del síntoma saciedad precoz en cada comida de prueba. Las comidas de mayor volumen se asocian a mayor severidad (test de *Friedman*, $p < 0.05$).

5.5.2 Relación con los parámetros de vaciado gástrico.

Se relaciona la intensidad de los síntomas plenitud postprandial y saciedad precoz con el $t_{1/2}$ correspondiente a los diferentes volúmenes de comida de prueba administrados.

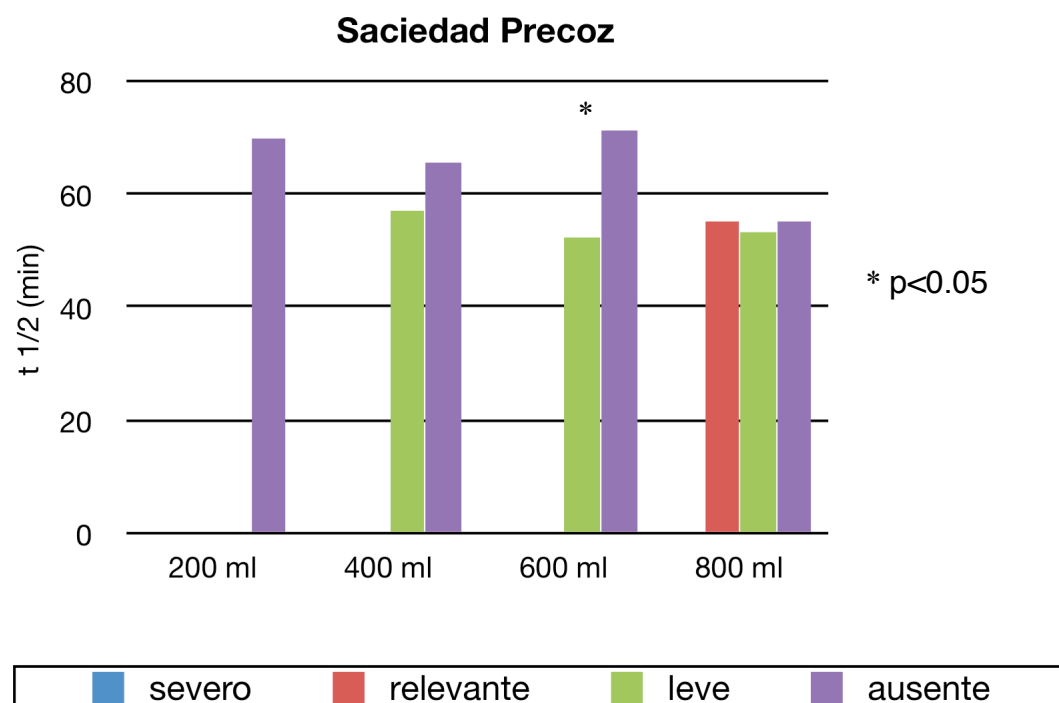
La distribución del $t_{1/2}$ en función de la intensidad del síntoma plenitud postprandial no cumple el supuesto de normalidad (test de *Shapiro-Wilk*, $p < 0.05$). No hay diferencias en el $t_{1/2}$ en los sujetos que presentan plenitud postprandial de diversas intensidades (test de *Kruskal-Wallis*, $p < 0.05$, gráfica 43).



Gráfica 43: $t_{1/2}$ según la comida de prueba y la intensidad del síntoma plenitud postprandial. No existen diferencias en el $t_{1/2}$ en sujetos con plenitud postprandial de diferentes intensidades (test de *Kruskal-Wallis*, $p > 0.05$).

En sujetos con saciedad precoz leve, cuando se administra la comida de prueba de 600 ml-300 kCal-0.5 kCal/ml, el $t_{1/2}$ es menor que en sujetos sin saciedad precoz (52.47 ± 15.7 vs. 71.25 ± 9.1 , $p < 0.05$). La distribución del $t_{1/2}$ en función de la intensidad de la saciedad precoz con la comida de 600 ml-300 kCal-0.5 kCal/ml, cumple el supuesto de normalidad (test de *Shapiro-Wilk*, $p > 0.05$), por lo

que se emplea la prueba de T de *Student* para muestras independientes. Cuando se administran volúmenes mayores, no existen diferencias en el $t_{1/2}$ (gráfica 44).



Gráfica 44: $t_{1/2}$ según la comida de prueba administrada y la intensidad del síntoma saciedad precoz. El $t_{1/2}$ es menor en los sujetos que experimentan saciedad precoz leve tras la comida de prueba de 600 ml-300 kCal-0.5 kCal/ml (Prueba de T de *Student*, $p < 0.05$).

6. Discusión.

El presente estudio demuestra que es posible estudiar el proceso de acomodación gástrica mediante la comparación en los parámetros de vaciado de dos comidas líquidas de diferente volumen, 200 y 600 ml, misma cantidad calórica total, 300 kCal, y composición de macronutrientes.

El procesado gástrico de la comida ingerida incluye, de forma coordinada, las fases de acomodación gástrica, peristalsis córporeo-antral, y vaciado gástrico (tabla 1). Se encuentra modulado de forma precisa a través de una red de mecanismos de *feed-back*, intrínsecos (enterales) y extrínsecos (autonómicos), en el contexto del eje cerebro-enteral, cuyas aferencias, nerviosas y enteroendocrinas, son dependientes de las propiedades de la comida ingerida, principalmente la consistencia, volumen, composición y densidad calórica y de macronutrientes. La finalidad de esta red de mecanismos reguladores es determinar una tasa de liberación de nutrientes al duodeno adaptada a la capacidad intestinal de procesado del contenido gástrico, con el fin del aprovechamiento energético óptimo, la adecuada homeostasis de la glucosa, la regulación del apetito y la saciedad, y a largo plazo, el equilibrio en el balance energético y peso corporal^{9, 16, 28, 188}.

Las alteraciones en estos mecanismos, en forma de umbrales distorsionados y señales *feed-forward*, a distintos niveles del eje cerebro-enteral, están implicadas en la fisiopatología de los trastornos funcionales digestivos, discutiéndose además su papel en la generación de desequilibrios en los patrones de ingesta, el balance energético y el peso corporal^{9, 16, 28, 188}.

Realizamos un estudio fisiológico sobre el procesado gástrico de diferentes comidas líquidas de prueba, controlando las propiedades de las mismas, de forma que se emplean cuatro comidas con la misma composición calórica, 300 kCal, y de macronutrientes, con 15% de proteínas, 55% carbohidratos, y 30% grasas, y volúmenes crecientes, de 200 a 800 ml, mediante adición de agua, variando así la densidad de macronutrientes y calórica, desde 1.5 a 0,37 kCal/ml.

De este modo se determina la influencia de las propiedades de la comida ingerida sobre los parámetros de vaciado gástrico, obtenidos mediante test de aliento, y sobre la generación de síntomas digestivos.

Con los resultados del estudio de la influencia de las propiedades de la comida de prueba sobre los parámetros de vaciado gástrico, reflejo de las tres fases de procesado del contenido gástrico, acomodación, peristalsis córporeo-antral, y vaciado, se propone un novedoso modelo de test de aliento para el estudio de la acomodación gástrica, mediante comparación del vaciado de dos comidas de prueba con diferentes propiedades: 200ml-300kCal-1.5kCal/ml y 600ml-300kCal-0,5kCal/ml.

6.1 Bases fisiológicas del test de aliento para el estudio del proceso de acomodación gástrica.

El parámetro de vaciado gástrico más adecuado para comparar el comportamiento de dos comidas líquidas de prueba es el $t_{1/2}$, pues es un indicador global de las tres fases coordinadas el procesado de una comida, acomodación, peristalsis córporeo antral y vaciado. Por otro lado, sólo con la comida de prueba de mayor densidad calórica se presenta fase *lag*, y el GEC no se modifica con las diferentes comidas de prueba administradas, lo que hacen del t_{lag} y el GEC parámetros inadecuados para comparar el procesado gástrico de dos comidas líquidas con diferentes propiedades de volumen y densidad calórica.

El test de aliento para el estudio del proceso de acomodación se basa en la capacidad de gástrica adaptación a las propiedades de la comida de prueba administrada, volumen y densidad calórica y de macronutrientes, para determinar un flujo transpilórico de nutrientes adaptado a la capacidad de procesado intestinal.

Efecto del volumen: La comida de prueba de 800 ml-300 kCal-0,37 kCal/ml presenta un $t_{1/2}$ menor que las comidas de menor volumen ($p < 0,05$, ANOVA-MR), debido a una superación de la capacidad fisiológica de acomodación gástrica, que

condiciona una mayor redistribución a estómago distal y un vaciado más rápido. El $t_{1/2}$ de las comidas de prueba de 200, 400, y 600 ml es muy similar ($p>0.05$, ANOVA-MR), debido un proceso de acomodación gástrica, modulado por reflejos gastro – gástricos y duodeno-gástricos^{34, 35, 36}, que determina una relajación del estómago proximal adaptada a las propiedades de la comida de prueba administrada. Por ello, la comparación entre comidas de prueba de diferente volumen permite valorar los mecanismos gástricos de adaptación al mismo.

Efecto de la carga calórica: En nuestro estudio observamos que el comportamiento de las comidas de prueba empleadas, con una carga calórica de 300 kCal, difiere del comportamiento del agua o comidas de prueba hipocalóricas, empleadas en los estudios pioneros de vaciado gástrico de líquidos^{161, 163}. Mientras que las comidas líquidas no nutritivas presentan un rápido vaciado gástrico, una carga calórica de 300 kCal determina la ocurrencia de una fase *lag* para la comida de bajo volumen, 200 ml, que determina un $t_{1/2}$ de vaciado más prolongado. Manteniendo dicha carga calórica en las comidas de prueba de mayor volumen, dado que en condiciones fisiológicas presentan el mismo $t_{1/2}$ de vaciado gástrico, se pueden estudiar los mecanismos de adaptación gástrica al volumen administrado.

Comidas de prueba empleadas: En condiciones fisiológicas, dos comidas líquidas de diferentes propiedades, como son la de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml y 600 ml-300 kCal-0,5 kCal/ml presentan el mismo $t_{1/2}$ de vaciado gástrico debido al efecto balanceado entre quimiorreceptores³⁶, cuyo estímulo depende de la densidad calórica y de macronutrientes, y mecanorreceptores, cuyo estímulo depende del volumen^{34, 35}. El hecho de no existir correlación entre el $t_{1/2 200}$ y el $t_{1/2 600}$ ($r = 0.26$, $p>0.05$), y que la variabilidad en el $t_{1/2 600}$ no se explica por la variabilidad en el $t_{1/2 200}$, apoya la idea del diferente procesado gástrico de ambas comidas.

El estudio del vaciado de la comida de prueba de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml refleja los mecanismos de adaptación a una alta densidad calórica, que determina la presencia de una fase *lag*, a expensas de una acomodación gástrica más

prolongada, y coordinada con un paso más lento a cuerpo gástrico para el mezclado con secreciones, que para densidades calóricas menores, a expensas fundamentalmente del estímulo de quimiorreceptores³⁶.

El estudio del vaciado de la comida de prueba de 600 ml-300 kCal-0,5 kCal/ml refleja los mecanismos de adaptación al alto volumen recibido, que determina una acomodación gástrica coordinada con la tasa de vaciado lineal que ocurre desde el momento de la ingesta, sin fase *lag*, de forma que el paso de nutrientes a duodeno sea el adecuado. Dicho proceso tiene lugar a expensas fundamentalmente de los mecanorreceptores^{34, 35}.

Mediante la comparación del $t_{1/2}$ de ambas comidas de prueba ($\delta\%t_{1/2}$), y dado que la comida de prueba de mayor volumen no presenta fase *lag*, se pueden valorar los mecanismos gástricos de adaptación al volumen recibido, el proceso de acomodación gástrica. Además, dichos parámetros no han mostrado influencia del sexo ni los parámetros antropométricos y de composición corporal del sujeto.

Si para la comida de prueba de mayor volumen se emplease más cantidad del preparado estandarizado que constituye la comida de bajo volumen (Clinutren®), tendríamos una comida de 600 ml-900 kCal-1.5 kCal/ml, con la que no sería posible valorar sólo el efecto del volumen sobre los mecanorreceptores gástricos, entrando en juego también el efecto de la carga calórica, densidad calórica y de macronutrientes sobre patrón de secreción postprandial de enteropéptidos, cuyos efectos moduladores sobre el proceso de acomodación gástrica prolongarían el $t_{1/2}$.

Interpretación del test de aliento de acomodación gástrica: La

interpretación de los resultados es sencilla. Un valor del $\delta\%t_{1/2}$ de cero, o bien dentro del intervalo de referencia, entre -15.2 – 18.6 minutos, indica el mismo tiempo de vaciado de ambas comidas de prueba, debido a un correcto proceso de acomodación gástrica a la comida de prueba de mayor volumen. Un $\delta\%t_{1/2}$ negativo, y por debajo de -15.2 minutos, indica el vaciado gástrico más rápido de la comida de prueba de mayor volumen, debido a una acomodación gástrica

defectiva, como se ha descrito en la fisiopatología de la dispepsia funcional. Un $\delta\%t_{1/2}$ positivo, y por encima de 18.6 minutos, indica el vaciado gástrico más lento de la comida de prueba de mayor volumen, debido a una acomodación gástrica excesiva, como se ha descrito en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Para la correcta interpretación del test de acomodación gástrica, el $t_{1/2}$ de vaciado gástrico de ambas comidas debe encontrarse dentro del intervalo de referencia descrito, entre 57.4 – 79.4 minutos para la comida de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml, y entre 57.9 – 74.6 minutos para la comida de 600 ml-300 kCal-0,5 kCal/ml.

El vaciado gástrico enlentecido, con $t_{1/2}$ mayor de 79.4 y 74.6 minutos, que determine un $\delta\%t_{1/2}$ dentro del intervalo de referencia, indicará una adecuada acomodación gástrica, con un retraso en el vaciado gástrico de líquidos a expensas del estómago distal.

6.2 Innovaciones del test de aliento. Líneas de desarrollo futuro.

El test de aliento con ^{13}C -acetato sódico para el estudio del vaciado gástrico de líquidos ha sido validado frente a la radioescintigrafía¹⁸², por lo que su adaptación para el estudio del proceso de acomodación gástrica permite obtener unos parámetros válidos y metodológicamente fiables.

El test de aliento para el estudio de la acomodación gástrica aporta las ventajas propias de la tecnología de test de aliento, además diversas innovaciones con respecto a las técnicas empleadas hasta el momento. Es susceptible de convertirse en una técnica universal, superando las limitaciones que imponen las técnicas propuestas hasta el momento.

Las principales ventajas de la tecnología de test de aliento son la seguridad e inocuidad, la no invasividad y buena tolerancia, y por tanto la buena aceptación por el sujeto de estudio, el bajo coste, la facilidad de realización, y la estabilidad en el tiempo de las muestras de aliento, lo que permite el envío de las mismas

desde centros de realización a los centros analíticos. Todo ello contribuirá a una fácil universalización, lo cual, dada la alta prevalencia de la dispepsia funcional y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, patología en cuya fisiopatología está implicado el proceso de acomodación gástrica, favorecerá su empleo en protocolos de actuación clínica e investigación.

De forma comparativa con las demás técnicas empleadas, el test de aliento para el estudio de la acomodación gástrica aporta diversas ventajas respecto a cada una de ellas.

El **test de saciedad** refleja tanto el efecto del volumen administrado, y su estímulo sobre los mecanorreceptores, como el papel de la carga calórica y macronutrientes administrados, a través de los quimiorreceptores y el patrón de liberación de enteropéptidos, que intervienen en la generación del síntoma saciedad. Por este motivo, *Camilleri et al* describen el test de saciedad como un índice de tolerancia global a nutrientes, más que un test para el estudio del proceso de acomodación gástrica (figura 63)^{3, 42}.

De nuestros resultados se concluye que una alta densidad calórica prolonga la fase *lag* en el vaciado gástrico de líquidos, de forma previa a la fase de vaciado lineal, por estímulo de los quimiorreceptores duodenales y efecto de los enteropéptidos gastrina, colecistoquinina, y péptido glucagón-*like* 1^{28, 36}.

El patrón de liberación de enteropéptidos es susceptible de diferir entre el test de aliento, que emplea la misma carga calórica en ambas comidas, y el test de saciedad, que se basa en el incremento en el aporte calórico y de volumen hasta la generación del síntoma saciedad. El test de aliento valora los mecanismos gástricos de adaptación al alto volumen administrado, mientras que el test de saciedad valora tanto la adaptación al volumen como la tolerancia a la carga calórica y de macronutrientes.

Ambas técnicas son complementarias, el test de aliento para la valoración de los mecanismos de adaptación al volumen administrado, y el test de saciedad para la

valoración de los mecanismos de adaptación a la carga calórica y de macronutrientes, además de la respuesta hormonal postprandial que determina la tolerancia a nutrientes y ocurrencia de síntomas.

La **ecografía abdominal** es una técnica no invasiva e inocua al igual que el test de aliento. Cuenta, sin embargo, con impedimentos técnicos como la interposición de aire o estructuras óseas que dificultan el estudio. Se trata además de una técnica operador-dependiente³, lo que ha imposibilitado su empleo generalizado. Estas desventajas contrastan con la sencillez técnica en la realización del test de aliento.

La **resonancia nuclear magnética** (RNM) se trata de una técnica no invasiva, que no emplea radioisótopos, prometedora, aunque no validada^{6, 59}. Su uso se encuentra restringido a centros especializados, debido al alto coste del procedimiento, mientras que el test de aliento propuesto aporta la ventaja del bajo coste, sencillez técnica, y estabilidad de las muestras de aliento, que permiten su envío a centros analíticos.

A pesar de ser una técnica no invasiva, la RNM es poco confortable para el sujeto, por su larga duración y discomfort en el procedimiento, dado que la comida de prueba se administra a través de sonda nasogástrica. Aunque la duración del test de aliento es mayor, el sujeto se encuentra sentado en posición cómoda, y la comida de prueba se administra por vía oral.

*Ikeda et al*²⁰¹ describen, mediante test de aliento, el enlentecimiento del vaciado gástrico de líquidos en decúbito supino, respecto a la posición sentada. El estudio del proceso de acomodación gástrica mediante RNM, que se basa en la comparación entre el volumen gástrico en ayunas y postprandial, puede por ello no reflejar fielmente las condiciones fisiológicas, debido al retraso en el vaciado gástrico, que implica unos mayores volúmenes intragástricos, en decúbito supino.

La **tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT)** se trata de una técnica no invasiva, que emplea radioisótopos⁸³, lo que limita su empleo. El test de aliento emplea isótopos no radioactivos, por lo que puede ser empleado de forma segura e inocua en edad pediátrica, mujeres embarazadas, o en estudios repetidos del mismo sujeto.

Al igual que la RNM, el estudio de la acomodación gástrica mediante SPECT se encuentra restringido a centros especializados³, mientras que, debido a su sencillez y menor coste, el test de aliento tiene un uso más abierto.

El estudio mediante SPECT se realiza en decúbito supino, pudiendo esto artefactar los resultados por enlentecimiento del vaciado gástrico, según describen *Ikeda et al*²⁰¹.

Las técnicas de imagen comparan el volumen gástrico en ayunas y tras la administración de una comida líquida estandarizada de 200-300 ml 300-450 kCal³⁰, mientras que mediante test de aliento, el $t_{1/2}$ de vaciado de una comida de similares características se toma como referencia para valorar el $t_{1/2}$ de una segunda comida de mayor volumen y misma carga calórica, lo que permite valorar los mecanismos de adaptación al aumento de volumen, el proceso de acomodación gástrica.

Si existen alteraciones en el vaciado gástrico de la comida de prueba administrada, las conclusiones de las técnicas de imagen pueden no ser válidas. Mediante test de aliento, las alteraciones en el vaciado gástrico se detectan observando el $t_{1/2}$ de las comidas administradas, sin verse afectado el cambio relativo $\delta\%t_{1/2}$, mientras que, mediante técnicas de imagen, al comparar el volumen gástrico total en ayunas y postprandial, si existe un trastorno en el vaciado, por un defecto en la coordinación antro-píloro-duodenal, o por una fase *lag* prolongada o acortada, los volúmenes intragástricos postprandiales diferirán con respecto a las condiciones fisiológicas.

Por ello, las técnicas imagen deben ir acompañadas de un test de vaciado gástrico de líquidos, para evitar el error diagnóstico determinando trastornos en el proceso de acomodación gástrica cuando pueden ser sólo del vaciado gástrico sin afectar al proceso de acomodación.

El **barostato gástrico** se considera el *gold standard* en el estudio del proceso de acomodación gástrica, y es la principal técnica empleada en trabajos de investigación. En los últimos años, sin embargo, se han planteado los métodos basados en los cambios de volumen gástrico como más susceptibles de ser empleados en la práctica clínica e investigación para el estudio de la acomodación gástrica^{3, 142}.

El principal inconveniente de la técnica es que el procedimiento resulta incómodo, poco confortable, y estresante para el sujeto, lo que restringe su empleo en la práctica clínica (figura 51)¹⁰. El test de aliento, sin embargo, resulta una técnica bien aceptada, por su inocuidad, sencillez y carácter no invasivo¹⁸³.

El balón intragástrico empleado en el estudio con barostato altera los patrones motores postprandiales, registrándose una respuesta motora refleja antro-duodenal¹⁴⁷ o una relajación refleja del estómago distal¹⁴⁸, con su distensión. *Zwart et al*¹⁴⁹ demuestran, mediante RNM, una diferente distribución intragástrica de una comida líquida de prueba con y sin barostato gástrico. Esto pone de manifiesto que el empleo de barostato no permite una medición fisiológica de la acomodación gástrica, por la influenciada del propio balón intragástrico, lo que no ocurre empleando test de aliento, que realiza una medición bajo condiciones fisiológicas.

*Tutuian et al*¹⁴⁶ describen una difícil interpretación de los resultados del barostato por una gran variabilidad en los patrones de acomodación gástrica en voluntarios sanos (figura 55), lo que dificulta su estandarización, y su empleo más allá de estudios comparativos entre grupos, en el contexto de estudios fisiopatológicos o ensayos clínicos terapéuticos¹⁴⁶.

Salvo en los casos en que interese el estudio de la sensibilidad y *compliance* gástricas, no vemos justificado, por su invasividad y duración, el estudio de la acomodación gástrica mediante barostato, de acuerdo con lo propuesto por *Camilleri et al*¹⁴².

Para continuar con el desarrollo del test de aliento para el estudio de la acomodación gástrica, en el futuro deben obtenerse los coeficientes de variación inter e intraindividual. Además, se debe realizar una comparación, en términos de sensibilidad y especificidad, con los principales métodos de estudio del proceso de acomodación gástrica, barostato, SPECT, y RNM. Por último, se deberá valorar la fiabilidad del test ante alteraciones, farmacológicamente inducidas, del proceso de acomodación gástrica, empleando el conocimiento actual sobre su modulación en voluntarios sanos, empleando trinitrato de glicerilo⁹⁶, sildenafil⁹⁷, paroxetina⁹⁸, tegaserod¹⁰⁰, sumatriptan³⁰, o clonidina (tabla 2)¹⁰³.

6.3 Parámetros de vaciado gástrico de líquidos.

6.3.1 Tiempo medio de vaciado gástrico ($t_{1/2}$).

El tiempo medio de vaciado gástrico, $t_{1/2}$, refleja el tiempo de paso transpilórico del 50% de la comida administrada. Corresponde, en la curva PDR(t), al área bajo la curva hasta la mitad de la dosis de ^{13}C administrada en la comida de prueba. Es reflejo de las fases de acomodación, peristalsis córporeo-antral, y vaciado gástrico (tabla 1). El $t_{1/2}$ de vaciado gástrico está determinado por las propiedades de las diferentes comidas de prueba administradas, volumen y densidad calórica y de macronutrientes^{9, 16, 28, 188}.

Cuando la comida de prueba alcanza el estómago proximal, se desencadena el reflejo de acomodación gástrica mediante estímulo de los mecanorreceptores del estómago proximal (figura 6). Existen tres tipos de mecanorreceptores, morfológicamente descritos, los extrínsecos o vagales (IGLEs e IMAs), y los intrínsecos o enterales (IPANs mecanosensitivas), y dos tipos, funcionalmente descritos, los mecanorreceptores de tensión de pared y de elongación³⁸⁻⁴², cuyo estímulo determina la ocurrencia de una respuesta motora inhibitoria cuyo

resultado es el aumento del volumen intragástrico y la formación de un reservorio en estómago proximal. Más allá del proceso de acomodación gástrica desencadenado por el estímulo del volumen ingerido, y demostrado en condiciones *in Vitro*³⁷, existe una modulación del tono muscular gástrico proximal, lo que condiciona una regulación del proceso de acomodación gástrica, mediada por reflejos gastro-gástricos y duodeno gástricos, de forma que la distensión del estómago distal y duodeno determina una disminución del tono gástrico proximal (figura 15)^{34, 35}, al igual que la perfusión duodenal de lípidos y carbohidratos, a través de quimiorreceptores duodenales nutriente específicos (figura 14)³⁶.

En nuestro estudio observamos una débil tendencia lineal a la aceleración del vaciado gástrico de líquidos con el aumento del volumen, en la que sólo el 7% de la variabilidad en el $t_{1/2}$ se explica por el incremento de volumen ($R^2 = 0.07$, $p < 0.05$, regresión lineal simple, gráfica 9). Las comidas de prueba de 200, 400, 600 ml presentan un $t_{1/2}$ muy similares: 68.4 (57.4 – 79.4), 64.5 (56.1 – 72.8), 66.2 (57.9 – 74.6) ($p > 0.05$, prueba de T-Bonferroni), mientras que la comida de prueba de 800 ml. presenta un vaciado gástrico más acelerado, con un menor $t_{1/2}$ (54.9 (47.7 – 62.2)) ($p < 0.05$, ANOVA-MR, prueba de T-Bonferroni). El alto volumen de la comida de prueba de 800 ml puede explicar este hallazgo, por superación de los mecanismos fisiológicos de adaptación al volumen ingerido, produciéndose entonces un vaciado más rápido.

Observamos también una débil tendencia cuadrática a la aceleración del vaciado gástrico con la disminución de la densidad calórica ($R^2 = 0.07$, $p > 0.05$, gráfica 10), de forma que para densidades calóricas menores de 0.5 kCal/ml se registra una aceleración progresiva, acercándose a los tiempos propios de comidas de prueba líquidas no nutritivas^{162, 163}. La baja densidad calórica de la comida de prueba de 800 ml, 0.37 kCal/ml, que permite el paso transpilórico de nutrientes más rápido, se plantea como una explicación para el menor $t_{1/2}$ registrado.

El $t_{1/2}$ 800, menor que los $t_{1/2}$ de comidas de prueba de menor volumen y mayor densidad calórica, se puede explicar por la superación de los mecanismos

fisiológicos de adaptación al volumen ingerido, por la baja densidad calórica y de macronutrientes, o por ambos hechos.

Efecto del volumen: En nuestro estudio vemos que, en condiciones fisiológicas, el incremento del volumen de una comida líquida de prueba de 300 kCal, de 200 a 600 ml, determina el paso transpilórico de nutrientes homogéneo, lo que se refleja en un mismo $t_{1/2}$.

*Caldarella et al*³⁴ describen una relajación refleja del estómago proximal con la distensión, mediante barostato, del estómago distal, mediada por los mecanorreceptores a dicho nivel. El volumen líquido administrado con cada comida de prueba desencadena, mediante estímulo de los mecanorreceptores del estómago proximal, el reflejo de acomodación gástrica, y con volúmenes altos, si la respuesta de acomodación gástrica no es suficiente para albergar todo el volumen, se producirá una redistribución de parte del mismo hacia estómago distal, determinando a ese nivel tanto una elongación como un aumento de la tensión de pared, desencadenando, según lo descrito por *Caldarella et al* una mayor relajación del estómago proximal.

De esta forma, en condiciones fisiológicas, y hasta un volumen de 600 ml, el proceso de acomodación gástrica y su modulación mediante el reflejo gastrogástrico volumen-dependiente descrito por *Caldarella et al*, el vaciado gástrico no difiere entre una comida de prueba de bajo, y alto volumen. Estos resultados son congruentes con los de *Carbonnel et al*¹⁸⁹, que describen, empleando test de aliento, el mismo $t_{1/2}$ para dos comidas líquidas de 100 ml-122 kCal y 600 ml-122 kCal.

La comida de prueba de 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml supera la capacidad fisiológica de acomodación gástrica, tanto el proceso de acomodación gástrica inducido por el volumen ingerido como los mecanismos moduladores gastrogástricos volumen-dependientes, lo que condiciona un vaciado más rápido, y un menor $t_{1/2}$ 800.

Nuestros hallazgos son congruentes con los de *Kwiatek et al*, quienes describen, empleando RNM, sobre voluntarios sanos, con comidas estandarizadas de prueba de 200 kCal y 200, 400, 600, 800 ml, unos $t_{1/2}$ de 56 ± 7 , 41 ± 8 , 42 ± 8 , y 38 ± 8 minutos respectivamente¹⁹⁰. También son congruentes con los de *Fruehauf et al*, quienes describen, empleando RNM, y sobre voluntarios sanos y pacientes con dispepsia funcional, un $t_{1/2}$ menor para una comida líquida de prueba de 800 ml, con respecto a 200 ml²⁰¹.

En el estudio realizado por *Fruehauf et al*, el test de aliento de vaciado gástrico de líquidos no detecta diferencias en el vaciado de dos comidas líquidas de 300 kCal y 200 y 800 ml, lo que sí ocurre mediante RNM²⁰². En nuestro estudio, sin embargo, si existen diferencias en el $t_{1/2\ 200}$ y el $t_{1/2\ 800}$. *Fruehauf et al* emplean tecnología de infrarrojos (Breath ID®) para el análisis del ratio $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ en las muestras de aliento, mientras que en nuestro estudio se emplea espectrometría de masas, que ha demostrado ser superior a la tecnología de infrarrojos.

Efecto de la densidad calórica: Al aumentar el volumen, a expensas de añadir agua, disminuye la densidad calórica y de macronutrientes de las sucesivas comidas de prueba. *Maes et al* describen, mediante radioescintigrafía, empleando una comida de prueba líquida no nutritiva de 150 ml, un $t_{1/2}$ de 36.1 ± 6.4 minutos¹⁶¹, *Collins et al*, empleando una comida de prueba líquida no nutritiva de 150 ml, un $t_{1/2}$ de 15 ± 2 min¹⁶³. En nuestro estudio observamos que para densidades calóricas $<0,5$ kCal/ml, el comportamiento del $t_{1/2}$ tiende a ser el de un líquido no nutritivo (gráfica 10).

La comida de prueba de 800 ml 0.37 kCal/ml presenta un $t_{1/2}$ menor que la de 600 ml ($p < 0.05$, prueba de T-*Bonferroni*), lo que se puede explicar por su densidad calórica similar a la de un líquido no nutritivo. A pesar de ello, el $t_{1/2\ 800}$ registrado en nuestro estudio es mayor que los descritos por *Maes et al*¹⁶¹ y *Collins et al*¹⁶³ para líquidos no nutritivos de menor volumen (54.9 ± 7.2 vs. 36.1 ± 6.1 vs. 15 ± 2), por lo que la baja densidad calórica, por sí sola no justifica dicha aceleración, y el efecto del alto volumen debe ser tenido en cuenta.

La generación de los síntomas plenitud postprandial y saciedad precoz con mayor intensidad y en mayor número de sujetos ($p < 0.05$ test de *Friedman*, test de *Wilcoxon*) con la comida de prueba de 800 ml 0.37 kCal/ml, hace pensar que los mecanismos fisiológicos de adaptación al volumen han sido superados. Por otro lado, *Carbonnel et al*¹⁸⁹ describen el mismo $t_{1/2}$ para dos comidas de prueba de 100 y 600 ml 122 kCal, y densidades calóricas de 1.2 y 0.2 kCal/ml, lo que también sugiere que es el alto volumen de la comida de prueba, 800 ml, y no la baja densidad calórica, 0.37 kCal/ml, que además es mayor que la empleada en el estudio de *Carbonnel et al*, 0.2 kCal/ml, lo que determina el menor $t_{1/2}$ 800.

Efecto de la densidad de macronutrientes: *Goetze et al*⁵⁹ describen un mismo comportamiento en el vaciado gástrico, mediante RNM, de tres comidas de prueba de 500 ml 375 kCal con composiciones de predominio graso, proteico, o glucosa, mientras que *Schwizer et al*⁶ describen una acomodación gástrica más prolongada tras una comida líquida de prueba lipídica (Intralipid®) que tras una comida más fisiológica (Ensure®). En nuestro estudio empleamos una comida estandarizada (Clinutren®) con una composición estable, 15% proteínas, 30% grasas, 55% carbohidratos, por lo que cabe pensar que el $t_{1/2}$ está influido por la densidad de macronutrientes, que disminuye con el aumento del volumen, más que por su composición, estable en las cuatro comidas empleadas.

*Carrasco et al*³⁶ describen una relajación gástrica proximal con la perfusión duodenal de lípidos (Intralipid®), alcanzando la máxima relajación, 200 ml, a una densidad lipídica de 0.2 kCal/ml, manteniéndose estable con densidades de hasta 0.8 kCal/ml, lo que sugiere la presencia de quimiorreceptores duodenales lípido específicos, saturables a 0.2 kCal/ml. La curva de saturación es de tipo exponencial, con el 50% de la relajación máxima obtenida con densidades tan bajas como 0.05 kCal/ml.

En nuestro estudio, las densidades de lípidos son de 0.45, 0.22, 0.15, y 0.11 kCal/ml, por lo que incluso la comida de prueba de 800 ml 0.37 kCal/ml, con 0.11 kCal/ml de lípidos, determinan la máxima relajación del estómago proximal lípido inducida, observando el perfil exponencial de la curva de saturación de los

quimiorreceptores duodenales descrita por *Carrasco et al* (figura 14)³⁶. La baja densidad lipídica de la comida de prueba de 800 ml no justifica el menor $t_{1/2}$ 800.

*Collins et al*¹⁶³ describen un enlentecimiento en el vaciado gástrico de líquidos mediante adición de glucosa a una comida de prueba no nutritiva, pasando de 57 kCal-0.04 kCal/ml a 142 kCal-0.95 kCal/ml. El autor concluye que es el aumento en el contenido calórico total lo que enlentece el vaciado, sin sugerir un papel específico de los carbohidratos. *Carrasco et al*³⁶ también describen la presencia de quimiorreceptores duodenales sensibles a carbohidratos, que precisan densidades de carbohidratos de 0.2 kCal/ml para determinar una mínima relajación gástrica proximal, y de hasta 0.8 kCal/ml para determinar una relajación equivalente a 1/3 de la inducida por lípidos.

En nuestro estudio empleamos densidades de carbohidratos de 0.82, 0.41, 0.27, y 0.20 kCal/ml, por lo que la comida de prueba de 800 ml-0.37 kCal, y 0.20 kCal/ml de carbohidratos, provoca la mínima relajación carbohidrato-inducida. A pesar de ello, la máxima relajación carbohidrato-inducida es tan baja que estas diferencias por sí solas no explicarán el menor $t_{1/2}$ 800.

Por tanto, es el excesivo volumen, y no la baja densidad calórica y de macronutrientes, lo que determina un vaciado gástrico más acelerado de la comida de prueba de 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml.

Efecto del sexo y parámetros antropométricos: El nuestro estudio, el $t_{1/2}$ no está influido por el sexo ($p>0.05$, ANOVA-MR). Tanto en hombres como en mujeres se registra un menor $t_{1/2}$ 800 ($p<0.05$, ANOVA-MR). A pesar de no haber diferencias entre sexos, en los cuatro tests realizados existe la tendencia a un $t_{1/2}$ más prolongado en mujeres. En estudios fisiológicos gástricos, según *Bouras et al*¹⁵³, se pueden esperar diferencias de hasta el 10%, explicadas por el género, sin que ello implique diferentes respuestas biológicas, aunque deben ser tenidas en cuenta para evitar errores en la interpretación de tests diagnósticos. En nuestro estudio, a pesar de la tendencia a un $t_{1/2}$ más prolongado en mujeres para todas

las comidas empleadas, concluimos que el sexo no debe ser tenido en cuenta a la hora de diseñar un test de aliento para el estudio de la acomodación gástrica.

En nuestro estudio, no se registran diferencias en el $t_{1/2}$ entre los sujetos con normopeso y sobrepeso ($p > 0.05$, ANOVA-MR). En ambos grupos, el $t_{1/2}$ 800 es menor ($p < 0.05$, ANOVA-MR). Se presenta la tendencia a $t_{1/2}$ más prolongado en el grupo de sobrepeso. Estos resultados son congruentes con los de *Vazquez Roque et al*, que no registran diferencias en el $t_{1/2}$ de vaciado de una comida líquida estandarizada de prueba de 300 ml-300 kCal-1 kCal/ml entre sujetos con normopeso, sobrepeso, y obesidad, observando sin embargo la tendencia a un vaciado gástrico más rápido en sujetos con sobrepeso y obesidad, al contrario de nuestros hallazgos¹⁹¹.

Tampoco hay influencia del peso, talla, ni superficie corporal, sobre el $t_{1/2}$. Por tanto, el procesado gástrico de una comida de prueba depende de las características de la misma, y, en condiciones fisiológicas, es poco dependiente de las características del sujeto, sexo, peso, talla, IMC, BSA.

De los resultados de nuestro estudio se puede concluir que con el incremento del volumen, a expensas de añadir agua, a una comida líquida estandarizada de prueba de 300 kCal, lo que mantiene estable el contenido calórico y de macronutrientes, disminuyendo la densidad de los mismos, se produce la activación de los mecanismos gastro-gástricos y duodeno-gástricos moduladores del proceso de acomodación gástrica, lo que condiciona una acomodación gástrica adaptada a las propiedades de la comida administrada, que se refleja en unos $t_{1/2}$ similares para volúmenes crecientes, hasta alcanzar el volumen de 800 ml, cuyo $t_{1/2}$ más rápido sugiere la superación del proceso de acomodación gástrica.

6.3.2 Tiempo de fase *lag* (t_{lag}).

El tiempo de fase *lag* es el tiempo de la fase inicial de vaciado gástrico, en la que el flujo transpilórico de nutrientes es lento, que corresponde, cuando se emplea una comida líquida, a las fases de acomodación y peristalsis córporo-antral de

mezclado con secreciones, dado que no se presenta triturado. Los líquidos no nutritivos no presentan fase *lag*, pues en su procesado gástrico sólo se presentan las fases de acomodación y vaciado, con escasa mezcla con secreciones a nivel del cuerpo gástrico. La fase *lag* va seguida de una fase lineal, en la que el paso de nutrientes a duodeno se produce a un ritmo constante y más rápido¹⁶². El t_{lag} corresponde al área bajo la curva hasta el punto de inflexión en la curva PDR(t).

En nuestro estudio, el t_{lag} de la comida de prueba de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml es de 35.3 (26 – 42.2) min. Las demás comidas de prueba, con densidades calóricas de 1, 0.5, y 0.37 kCal/ml, no presentan fase *lag*. En nuestro estudio empleamos las fórmulas de *Barden*¹⁸² para el cálculo de parámetros de vaciado gástrico de líquidos, que introducen una corrección de 49 minutos, determinada en el estudio de validación del test de aliento de vaciado de líquidos frente a radioescintigrafía. Tras restar los 49 minutos de corrección, el t_{lag} resulta negativo para las comidas de 400, 600, y 800 ml.

Con los resultados de nuestro estudio, se puede concluir que la densidad calórica a partir de la que se presenta fase *lag* en el vaciado gástrico de líquidos es 1.125 kCal/ml (gráfica 14). Además, la presencia de fase *lag* no depende del volumen, del contenido calórico total ni la composición de macronutrientes de la comida de prueba administrada (gráfica 13).

Para densidades calóricas menores de 1.125 kCal/ml, el procesado gástrico requiere un tiempo y cantidad de mezclado con secreciones, para asegurar un ritmo de paso transpilórico de nutrientes adecuado para su procesado intestinal, tal que no condiciona un retardo inicial, o fase *lag*, en su cinética de vaciado gástrico, teniendo lugar una cinética de vaciado lineal desde el primer momento.

Clásicamente se ha descrito la ausencia de fase *lag* en el vaciado gástrico de líquidos, entendiéndola como propia del vaciado de sólidos, reflejo de las fases de acomodación y triturado-mezcla con secreciones, por consenso, el tiempo de paso transpilórico del 10% de los sólidos administrados. Los estudios radioescintigráficos pioneros, sobre voluntarios sanos, de *Siegel et al*¹⁶², *Collins et*

*al*¹⁶³, y *Houghton et al*¹⁹², en los que se basa esta idea, emplean comidas líquidas de baja densidad calórica, de 0.95 y 0.06 kCal/ml. *Barden et al*¹⁸² también describen, empleando test de aliento, la ausencia de fase lag en el vaciado de una comida líquida de 1.1 kCal/ml.

Nuestros hallazgos son congruentes con los de *Siegel et al*, *Collins et al*, *Houghton et al*, y *Barden et al*, pues las comidas de prueba de 0.75, 0.5, y 0.37 kCal/ml no presentan fase lag. Sin embargo, en nuestro estudio sí registramos la presencia de fase lag con la comida líquida de 1.5 kCal/ml, por lo que la idea clásica de ausencia de fase lag en el vaciado gástrico de líquidos debe ser puntualizada, concluyendo que los líquidos con densidad calórica menor 1.125 kCal/ml no presentan fase lag en el vaciado gástrico, siendo ésta más prolongada a mayor densidad a partir de 1.125 kCal/ml.

*González et al*¹⁶⁴ describen un t_{lag} de 31 (16-68) minutos, empleando una comida líquida de prueba de 1.5 kCal/ml. Nuestros resultados son congruentes con los de *González et al*, registrando también un t_{lag} de 35.3 (26 – 42.2) minutos para la comida de prueba de 1.5 kCal/ml.

Nuestros hallazgos hacen pensar en diferentes modos de procesamiento gástrico de las comidas de 200, 400 y 600 ml. Mientras que las tres comidas registran el mismo $t_{1/2}$ de vaciado gástrico, sólo la de bajo volumen y alta densidad calórica presenta fase lag, reflejada en un t_{lag} de 35.3 (26 – 42.2) minutos, que además se correlaciona fuertemente y de forma directa con el $t_{1/2}$ de dicha comida de prueba ($r = 0.87$, $p < 0.001$). Por otro lado, el 76% de la variabilidad en el $t_{1/2 200}$ se explica por el $t_{lag 200}$ ($R^2 = 0.76$, $p < 0.001$, regresión lineal simple, gráfica 3). Para la comida de prueba de 200 ml 300 kCal 1.5 kCal/ml, la ocurrencia y duración de la fase lag determina el tiempo medio de vaciado gástrico, que además es igual al de comidas de mayor volumen, de hasta 600 ml, y menor densidad calórica, que no presentan dicha fase lag en su procesamiento gástrico.

Es la alta densidad calórica y de macronutrientes de la comida de 200 ml, actuando a través de las células G de antro gástrico⁵¹ y los quimiorreceptores

duodenales nutriente específicos³⁶, determinando un patrón de secreción de enteropéptidos gastrina, colecistoquinina, péptido glucagón-*like*-1 y péptido YY, que determina una mayor respuesta de acomodación gástrica, y/o una fase de mezclado con secreciones en cuerpo gástrico más prolongada.

Para las comidas de prueba de 400 y 600 ml, que no presentan fase *lag*, es el propio volumen ingerido lo que desencadena, a través del estímulo de los mecanorreceptores del estómago proximal³⁷, con eventual participación de los mecanorreceptores del estómago distal, desencadenando el reflejo gastro-gástrico inhibitor, que determina una mayor relajación del estómago proximal ante la distensión y aumento de tensión del estómago distal en respuesta al exceso de volumen, redistribuido desde el estómago proximal por acomodación insuficiente³⁴, el que determina una respuesta de acomodación gástrica adaptada al volumen ingerido, que se refleja en el mismo $t_{1/2}$ de vaciado gástrico para los volúmenes de 400 y 600 ml.

Existe un balance entre la acción de las enterohormonas y de los reflejos motores intrínsecos gastro-gástricos y duodeno-gástricos para cada comida de prueba administrada, de forma que el flujo transpilórico de nutrientes, reflejado en el $t_{1/2}$, es el mismo. Las densidades calóricas altas precisan una mayor acomodación, que permita el paso gradual a cuerpo gástrico para un mayor mezclado con secreciones gástricas, y los volúmenes altos precisan una mayor acomodación, coordinada con un vaciado lineal desde el momento de la ingesta, sin fase *lag*, para evitar el paso de nutrientes excesivamente rápido a duodeno. De este modo, el flujo transpilórico es el mismo para las comidas de prueba de 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml, 400 ml-300 kCal-0.75 kCal/ml, y 600 ml-300 kCal-0,5 kCal/ml, adaptado a la capacidad de procesado intestinal de nutrientes.

*Mearadji et al*⁵¹ describen una mayor respuesta de acomodación gástrica con la perfusión de gastrina, secretada por las células G en antro gástrico. La comida de prueba de alta densidad calórica es susceptible de aumentar la secreción de dicho enteropéptido con respecto a las de menor densidad calórica.

*Andrews et al*⁵⁵, describen una mayor respuesta de acomodación gástrica con la perfusión de péptido glucagón-like 1, secretada por las células L en duodeno distal, yeyuno, íleon, e intestino grueso, en respuesta a carbohidratos intraluminales⁵², determinando una mayor inhibición motora gástrica proximal con la perfusión intestinal más distal de carbohidratos^{55, 192}. La comida de prueba de 200 ml, con una densidad de carbohidratos de 0.82 kCal/ml, es susceptible de aumentar la secreción de este enteropéptido, respecto a las de menor densidad calórica.

El péptido YY, secretado por células enteroendocrinas en íleon distal y colon, en respuesta al contenido proteico y lipídico en la luz, enlentece el vaciado gástrico de sólidos¹⁹³, aunque *Vázquez Roque et al*¹⁹¹ describen una relación inversa entre el $t_{1/2}$ de vaciado de una comida líquida estandarizada (Ensure Plus®) y en nivel plasmático de péptido YY, por lo que su papel en la regulación del vaciado de líquidos aún debe ser establecido.

La colecistoquinina, secretada por las células L en duodeno y yeyuno, en respuesta a la presencia de lípidos y proteínas en la luz, que estimulan los receptores CCK-A presentes en los quimiorreceptores, IGLEs e IPANs quimiosensitivas²⁹, coordina la contracción de la vesícula biliar, la secreción pancreática, con un efecto saciante a nivel del SNC, además de determinar una disminución del tono gástrico proximal y distal, prolongando la acomodación y el vaciado gástrico²⁸. La comida de prueba de 200 ml, con una densidad lipídica de 0.45 kCal/ml, y proteica de 0.22 kCal/ml, es susceptible de estimular una mayor secreción de este enteropéptido que las comidas de menor densidad calórica y de macronutrientes.

6.3.3 Coeficiente de vaciado gástrico (GEC).

El coeficiente de vaciado gástrico es un parámetro puramente matemático, determinado a partir de la pendiente ascendente y descendente de la curva PDR(t), que refleja la tasa de aparición y desaparición de $^{13}\text{CO}_2$ en aire espirado.

En nuestro estudio vemos que el GEC permanece inmodificado con las diferentes comidas de prueba administradas, aunque presenta una tendencia creciente. Además, no se correlaciona con las propiedades de las comidas administradas, volumen y densidad calórica, y no está influenciado por el sexo ni los parámetros antropométricos y de composición corporal ($p > 0.05$, ANOVA-MR).

En las cuatro comidas de prueba empleadas hay una fuerte correlación inversa entre el $t_{1/2}$ y el GEC ($r = -0.9$, $r = -0.77$, $r = -0.64$, $r = -0.61$, $p < 0.001$, coeficiente de correlación de *Pearson*.), de forma que un mayor GEC indica un vaciado gástrico de líquidos más rápido.

El GEC se trata de un parámetro matemático que por si solo tiene un valor limitado, pero aporta una importante información complementaria al valor de $t_{1/2}$. Al ser un índice que refleja las fases ascendentes de la curva PDR(t), un valor no esperado puede indicar defectos en la curva, reflejo de errores en la recogida o procesamiento de muestras de aliento, por lo que se puede entender como un parámetro de control de calidad en la realización del test de aliento.

6.4 Síntomas digestivos.

Los síntomas digestivos resultan de la respuesta del sistema nervioso central a las señales aferentes digestivas, por un lado neurales, desde el sistema nervioso enteral, y por otro enteroendocrinas e inmunes (figura 3)²⁹. A nivel central, el denominado sistema motor emocional, constituido por el sistema límbico, hipotálamo, amígdala, tálamo medial, córtex anterior cingulado, córtex prefrontal y córtex de asociación parietal, modula tanto el umbral como el modo de percepción (figura 19)¹⁷.

El estudio de la generación de síntomas digestivos postprandiales sobre voluntarios sanos, empleando comidas de prueba con diferentes propiedades de volumen y densidad calórica y de macronutrientes, nos permite obtener datos sobre los mecanismos de percepción enteral, con las limitaciones de falta de monitorización del sistema motor emocional y las fluctuaciones en los niveles de enteropéptidos postprandiales.

Los síntomas saciedad precoz, plenitud postprandial, y dolor epigástrico, están originados en el área gastroduodenal, y son los síntomas cardinales de la dispepsia funcional, según los criterios de Roma III, en ausencia de enfermedad orgánica, sistémica o metabólica. El tipo de síntoma y su relación con la ingesta, determina la categoría, síndrome de *distress* postprandial, caracterizado por plenitud postprandial o saciedad precoz, tras una comida de tamaño estándar, y síndrome de dolor epigástrico, caracterizado por la presencia de dolor o ardor epigástrico intermitente y de intensidad relevante¹⁶.

El síntoma distensión en abdomen superior, o *bloating*, definido como la sensación displacentera de hinchazón a nivel epigástrico, que debe ser diferenciada de la distensión visible, ya no es considerada un síntoma cardinal de la dispepsia funcional, debido a que frecuentemente no está bien localizado, y a su presencia en el síndrome de intestino irritable¹⁶ El síntoma náuseas ocurre tanto en la dispepsia funcional como en el síndrome de intestino irritable, pero su origen es frecuentemente central y no en el área gastroduodenal^{16, 195}.

Dolor epigástrico: Es un síntoma, aunque originado en el área gastroduodenal, no claramente desencadenado por la ingesta¹⁶. *Bisschops et al*⁸⁰ registran su aparición en los 45 minutos postprandiales en pacientes con dispepsia funcional, sin estar presente sobre sujetos sanos. Nuestros resultados son congruentes con los de *Bischofs et al*, aunque cabe pensar que, en nuestro estudio, como el cuestionario de síntomas se cumplimenta a los 10 minutos postprandiales, pueden ocurrir su aparición más tardía, sin que se registre. En tal caso, se puede concluir que el síntoma dolor epigástrico sobre voluntarios sanos no está desencadenado por la ingesta.

En la dispepsia funcional se han sugerido diferentes mecanismos para la generación de síntomas relacionados con la ingesta y no relacionados. *Karamanolis et al*⁸⁸ describen la hipersensibilidad gástrica a la distensión como alteración fisiopatológica predominante (44%) en pacientes con dispepsia funcional y predominio de dolor epigástrico. De nuestro estudio sobre

voluntarios sanos se puede concluir que la distensión gástrica determinada por la ingesta de una comida de prueba de 800 ml en un período de 10 minutos no desencadena dolor epigástrico, al menos en el período postprandial precoz.

Náuseas: Las náuseas, un síntoma digestivo que, aunque relacionado con la ingesta, es de origen central, no está considerado como síntoma cardinal en la dispepsia funcional. *Bischops et al*⁸⁰ registran su aparición a los 30 minutos postprandiales en pacientes con dispepsia funcional, sin estar presente en voluntarios sanos. Nuestros resultados son congruentes con los de *Bischops et al*, pudiendo concluir que el síntoma náuseas, sobre voluntarios sanos, no está desencadenado por la ingesta.

Distensión abdominal superior (*bloating*): Se ha excluido como síntoma cardinal en la dispepsia funcional con los criterios de Roma III. En nuestro estudio no se presenta tras ninguna de las comidas de prueba. *Bischops et al*⁸⁰ describen, sobre voluntarios sanos, la ocurrencia de distensión abdominal de intensidad leve de forma precoz, a los 15 minutos de la administración de una comida de prueba mixta de 300 ml-250 kCal. Nuestros resultados discrepan con los de *Bischops et al*, lo que se puede explicar por las diferencias en la comida de prueba empleada, líquida en nuestro estudio y mixta en el de *Bischops et al*.

*Goetze et al*⁵⁹ describen, sobre voluntarios sanos, mediante RNM, unos menores volúmenes gástricos totales en el período postprandial en sujetos con *bloating* con respecto a sujetos con los síntomas plenitud postprandial y saciedad precoz. Estos hallazgos, unidos a que en nuestro estudio no se registra *bloating* con volúmenes tan altos como 800 ml, apuntan a que el mecanismo de generación no es volumen-dependiente, jugando los mecanorreceptores gástricos un papel menor.

Plenitud postprandial: Es un síntoma cardinal en la dispepsia funcional. En nuestro estudio se presenta con mayor intensidad, y en un mayor número de sujetos, tras las comidas de prueba de 600 ml-300 kCal-0,5 kCal/ml y 800 ml-300

kCal-0.37 kCal/ml, con una tendencia creciente a mayor volumen de comida de prueba ($p < 0.05$ test de *Friedman*, test de *Wilcoxon*).

Nuestros resultados son congruentes con los obtenidos por *Marciani et al*¹⁹⁷, que describen, mediante RNM, una relación lineal directa entre la presencia del síntoma plenitud postprandial y el volumen intragástrico postprandial, tras una comida de prueba no estandarizada de 500 ml-323 kCal¹⁹⁷, y con los de *Goetze et al*⁵⁹, que describen la misma relación entre la intensidad del síntoma plenitud postprandial y los volúmenes intragástricos postprandiales, empleando tres comidas de prueba de 500 ml 375-400 kCal y diferente composición de macronutrientes, y *Bischops et al*⁸⁰, que registran, en voluntarios sanos, la presencia y máxima intensidad del síntoma plenitud postprandial a los 15 minutos de la administración de una comida mixta de 300 ml-250 kCal. Con los datos de nuestro estudio se pueden analizar los **mecanismos de generación del síntoma**. Las señales aferentes al sistema nervioso central llegan, por un lado de los enteropéptidos postprandiales, fundamentalmente colecistoquinina (CCK), y péptido glucagón-like 1 (GLP-1), y por otro desde los mecanorreceptores del sistema nervioso enteral, con diferente relevancia de cada mecanismo.

*Goetze et al*⁵⁹ observan, empleando una comida de prueba de 500 ml-0.8 kCal/ml, que la ocurrencia del síntoma plenitud postprandial depende de los volúmenes intragástricos postprandiales, y no de la composición de la comida de prueba, lipídica, proteica, o carbohidratos. *Carrasco et al*³⁶ describen la presencia de quimiorreceptores duodenales lípido-sensibles saturables a 0.2 kCal/ml, y carbohidrato-sensibles saturables a 0.8 kCal/ml, cuyo estímulo determina un aumento del volumen gástrico proximal. De estos estudios se puede concluir que, una vez saturados los quimiorreceptores duodenales nutriente específicos, la ocurrencia de plenitud postprandial depende del aumento del volumen gástrico.

En nuestro estudio empleamos densidades lipídicas de 0.15 y 0.11 kCal/ml, y de carbohidratos de 0.27 y 0.20 kCal/ml, por lo que los quimiorreceptores lípido sensibles se encuentran cercanos a la saturación, observando que para comidas

de mayores densidades lipídicas, 0.45 y 0.22 kCal/ml, con los quimiorreceptores ya saturados, no se desencadena el síntoma, por el bajo volumen de comida de prueba, que determina un menor volumen intragástrico. Por tanto nuestros resultados refuerzan los de *Goetze et al*¹⁵⁹, en cuanto a que la plenitud postprandial es un síntoma volumen dependiente. En nuestro estudio registramos un incremento en la intensidad del síntoma con el incremento del volumen administrado ($p < 0.05$ test de *Friedman*, test de *Wilcoxon*), lo que refuerza las conclusiones de *Goetze et al*.

*Feinle et al*¹⁹⁸ proponen una acción específica del enteropéptido CCK, que por acción a nivel del SNC o local en estómago proximal, determina una menor tensión de pared a la que se desencadena, mediante barostato gástrico en condiciones isovolumétricas, el síntoma plenitud postprandial, empleando para desencadenar su liberación, una perfusión duodenal de lípidos de 0.8 kCal/ml, a un ritmo de 2.5 ml/min, 2 kCal/min durante la distensión gástrica. Por lo que, además de aumentar el volumen, la CCK tiene un efecto sensibilizante a nivel del estómago proximal.

En nuestro estudio, el ritmo de paso transpilórico ($\text{vol}/2/t_{1/2}$) de lípidos es de 0.6 kCal/min para las comidas de 200, 400, y 600 ml, y de 0.8 kCal/min para la de 800 ml, menor que las 2 kCal/min empleadas por *Feinle et al*, por lo que en nuestro estudio no podemos concluir que el patrón de secreción de CCK, con unos niveles menores que para 2 kCal/min, tenga un efecto sensibilizante del estómago proximal y juegue un papel en la generación del síntoma plenitud postprandial.

Las comidas de prueba empleadas contienen otros macronutrientes susceptibles de modular la ocurrencia de plenitud postprandial a través de mecanismos enteroendocrinos, los carbohidratos a través del GLP-1⁵⁵, y las proteínas a través del péptido YY¹⁹¹. *Delgado-Aros et al*¹⁹⁹ concluyen que la perfusión de GLP-1 disminuye la tolerancia al test de saciedad lento a 30 ml/min. Además, el efecto de la interacción de las diferentes enteropéptidos puede ser diferente a una por sí sola, para lo que se requerirán futuros estudios.

Al tratarse de un síntoma volumen dependiente, en su generación juegan un papel relevante los mecanorreceptores gástricos y duodenales. *Distrutti et al*²⁰⁰ y *Piessevaux et al*⁸⁵ describen a los mecanorreceptores de tensión de pared como responsables de la percepción de la distensión gástrica, siendo por tanto más susceptibles de estar implicados en la generación del síntoma. *Lee et al*⁸⁴ describen una menor distensibilidad, o *compliance*, del estómago distal, y *Caldarella et al*³⁴ un menor umbral de percepción y discomfort a la distensión, ambos hechos en sujetos sanos y pacientes con dispepsia funcional.

El mecanismo de generación del síntoma depende del sobreestímulo de los receptores de tensión de pared, tanto a nivel del estómago proximal como distal, una vez que las fibras musculares ya se encuentran elongadas, lo que ocurre en nuestro estudio con la comida de prueba de 800 ml, que supera la capacidad de acomodación gástrica, sobreestimulando los receptores de tensión en estómago proximal, y se redistribuye a estómago distal, distendiéndolo primero, y sobreestimulando los receptores de tensión de pared después. Además, *De Ponti et al*³⁵ describen, en modelos experimentales, la presencia de mecanorreceptores duodenales, cuyo estímulo desencadena una relajación refleja del estómago proximal, que también pueden estar sobreestimulados por el paso transpilórico más rápido de la comida de prueba de 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml.

En nuestro estudio, con la comida de prueba de 600 ml-300 kCal-0.5 kCal/ml también se desencadena, aunque con menor intensidad, el síntoma plenitud postprandial. Esta comida de prueba se acomoda correctamente en estómago proximal, por lo que, a dicho nivel, no sobreestimula los mecanorreceptores de tensión de pared, y es con su redistribución hacia el estómago distal, menos distensible, cuando, por un lado se desencadena el reflejo gastro-gástrico intrínseco inhibitorio³⁴ que determina un aumento en la respuesta de acomodación gástrica del estómago proximal, acomodando correctamente el volumen ingerido, y por otro se produce el estímulo de los receptores de tensión de pared, que generan el síntoma plenitud postprandial.

Como vemos, son las diferentes propiedades sensorio-motoras del estómago distal, y el hecho de que el síntoma se desencadena con un volumen que se acomoda adecuadamente, sin sobreestímulo de los mecanorreceptores proximales, lo que hace al estómago distal el lugar de origen más probable del síntoma plenitud postprandial. Esta afirmación se apoya en los hallazgos de *Karamanolis et al*⁸⁸, que describen, en pacientes con dispepsia funcional y predominio de plenitud postprandial, el retraso en el vaciado gástrico de sólidos como mecanismo fisiopatológico principal (38%), que determina una mayor persistencia de contenido en estómago distal y un mayor estímulo de los mecanorreceptores de tensión de pared. Esto hace pensar en un mecanismo de generación del síntoma compartido en condiciones fisiológicas y en la dispepsia funcional, con diferentes umbrales y moduladores, como lo sugerido por *Accarino et al*¹⁹⁴.

Los síntomas con origen gastroduodenal no son región específicos⁸⁴, el área gastroduodenal se comporta como una unidad funcional en las aferencias al sistema nervioso central, por lo que, a pesar de que los mecanorreceptores de tensión del estómago distal son los gatillos más probables, puede existir un papel concomitante de los mecanorreceptores del estómago proximal, y de los enteropéptidos postprandiales.

En nuestro estudio no se registran diferencias en el $t_{1/2}$ de vaciado gástrico entre sujetos con y sin el síntoma plenitud postprandial, ni entre sujetos con diferentes intensidades del síntoma. Sin embargo, se presenta la tendencia a un vaciado gástrico más lento en sujetos con el síntoma plenitud postprandial. Esto es congruente con lo descrito por *Karamanolis et al*⁸⁸, que describen un vaciado gástrico retardado en el 38% de los pacientes con dispepsia funcional y predominio del síntoma plenitud postprandial.

Saciedad precoz: Es un síntoma cardinal en la dispepsia funcional. En nuestro estudio se presenta en un mayor número de sujetos y con mayor intensidad tras la comida de prueba de 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml ($p < 0.05$ test de *Friedman*, test de *Wilcoxon*). Por tanto, en nuestro estudio la ocurrencia del síntoma

saciedad precoz se asocia a la superación de la capacidad fisiológica de acomodación gástrica.

*Cuomo et al*⁸⁶ describen, sobre voluntarios sanos, el aumento del tono gástrico proximal con la infusión de motilina, acompañado por un menor volumen tolerado en el test de saciedad lento (15 ml/min). *Tack et al*⁵⁰ llegan a la misma conclusión inhibiendo el proceso de acomodación gástrica con L-NMMA, un inhibidor de la NO-sintetasa. Por otro lado, en pacientes con dispepsia funcional, los estudios de *Tack et al*³⁰ y *Camilleri et al*⁸⁷, muestran la asociación entre acomodación gástrica alterada y la presencia de saciedad precoz relevante o severa. *Tack et al*³⁰, mediante administración subcutánea de sumatriptan, un fármaco relajante del estómago proximal, consiguen la mejoría en la saciedad precoz en pacientes con dispepsia funcional y acomodación gástrica deficitaria. *Karamanolis et al*⁸⁸ describen la presencia de acomodación gástrica alterada en el 79% de los pacientes con dispepsia funcional y predominio de saciedad precoz. Vemos que tanto las intervenciones farmacológicas sobre voluntarios sanos, como los estudios sobre pacientes con dispepsia funcional, ponen de manifiesto que la acomodación gástrica disminuida se asocia al síntoma saciedad precoz, por lo que nuestros resultados son congruentes con las conclusiones de los estudios anteriores.

De los hallazgos de nuestro estudio podemos concluir, por el momento de presentación del síntoma, a los 10 minutos de la ingesta, que la saciedad precoz es un síntoma desencadenado por la misma. También se puede decir que en voluntarios sanos se desencadena cuando se ve superada la capacidad fisiológica de acomodación. Esta afirmación es congruente con lo descrito por *Tack et al*¹⁵⁷, que describen, sobre voluntarios sanos, una menor intensidad del síntoma saciedad precoz tras la administración subcutánea de sumatriptan, un fármaco con acción relajante del estómago proximal, durante el test de saciedad lento (15 ml/min), concluyendo una relación entre la capacidad de acomodación gástrica y la intensidad del síntoma saciedad precoz.

También podemos concluir que **el mecanismo de generación del síntoma saciedad precoz**, sobre voluntarios sanos, es el mismo que el descrito por *Bisschops et al*⁹ en pacientes con dispepsia funcional. En voluntarios sanos, por la superación de la capacidad fisiológica de acomodación gástrica, y en pacientes con dispepsia funcional, por la alteración por defecto de la misma.

Basándose en los hallazgos de *Distrutti et al*²⁰⁰ y *Piessevaux et al*⁸⁵, que proponen los mecanorreceptores de tensión como los determinantes de la percepción ante la distensión, y los de *Lee et al*⁸⁴ y *Caldarella et al*³⁴, que describen el estómago distal como menos distensible y con menor umbral de percepción a la distensión, *Bisschops et al*⁹ han propuesto el mecanismo de generación del síntoma saciedad precoz, en pacientes con dispepsia funcional. Tras la ingesta, un proceso de acomodación gástrica deficiente, que implica una pobre relajación del estómago proximal, insuficiente para albergar el volumen ingerido, determina el sobreestímulo de los receptores de tensión de pared del estómago proximal por la comida ingerida, además de la rápida redistribución del contenido hacia el estómago distal, menos distensible y con menor umbral de percepción a la distensión, donde una vez alcanzada la máxima elongación, se produce la estimulación de los receptores de tensión de pared por el contenido no acomodado y redistribuido rápida y precozmente, y no de forma gradual y adaptada a las propiedades del estómago distal.

La clara relación entre la alteración en el proceso de acomodación gástrica y el síntoma saciedad precoz ha propiciado el desarrollo del test de saciedad lento (15 ml/min) para el estudio no invasivo de la acomodación gástrica por *Tack et al*¹⁵⁷. En nuestro estudio empleamos comidas de prueba con el mismo contenido calórico, mientras que en el test de saciedad, además de incrementar el volumen, se incrementa la carga calórica y de macronutrientes. El síntoma saciedad, en nuestro estudio, se desencadena por efecto del volumen administrado, mientras que en el test de saciedad, por efecto, además del volumen, de la carga calórica y de macronutrientes, que determina un patrón de secreción de CCK y GLP-1 tal que se registra el síntoma a un volumen menor que en nuestro estudio, 400 ml, pero a una densidad lipídica mayor, 0.36 vs. 0.11 kCal/ml. Vemos que el papel de

la CCK en la generación del síntoma saciedad depende de la densidad lipídica aportada con la comida ingerida.

A pesar de que con las comidas de prueba empleadas en nuestro estudio, el origen del síntoma saciedad precoz se encuentra en los mecanorreceptores del estómago proximal y distal, observando los resultados de *Tack et al* se puede añadir que la ocurrencia del síntoma está también modulada por los niveles de enteropéptidos postprandiales, fundamentalmente la CCK, que condiciona la aparición del síntoma a un menor volumen, por su acción sensibilizante del estómago proximal que describen *Feinle et al*¹⁹⁸.

En nuestro estudio, el papel de la CCK en la generación del síntoma saciedad precoz, es menor, con respecto al papel de los mecanorreceptores ante al efecto del volumen.

En nuestro estudio no se registran diferencias en el $t_{1/2}$ de vaciado gástrico entre los sujetos con y sin saciedad precoz cuando éste es relevante ($p < 0.05$, test de *Wilcoxon*), para la comida de 800 ml, de forma congruente con lo descrito por *Karamanolis et al*⁸⁸, que no aprecian alteraciones en el vaciado gástrico de sólidos, sino en la acomodación gástrica, en pacientes con dispepsia funcional y predominio de la saciedad precoz. Cabe destacar que, aunque el síntoma saciedad precoz desencadenando por la comida de prueba de 600 ml no es relevante ($p > 0.05$, test de *Wilcoxon*), el $t_{1/2}$ de vaciado gástrico es menor en sujetos con saciedad precoz, en todos de intensidad leve, con respecto a sujetos sin el síntoma ($p < 0.05$, prueba de T de *Student*, gráfica 44). Este hallazgo se puede explicar porque dicho subgrupo de sujetos, que además presentan saciedad precoz leve o relevante tras la comida de prueba de 800 ml, y el mismo $t_{1/2 600}$ y $t_{1/2 800}$, ya con 600 ml ven superada la capacidad fisiológica de acomodación gástrica.

7. Conclusiones.

1. Es posible estudiar el proceso de acomodación gástrica de forma no invasiva mediante un test de aliento específico. Tomando como referencia el tiempo medio de vaciado gástrico ($t_{1/2}$) de una comida líquida estandarizada de prueba de 200 ml-300 kCal-1,5 kCal/ml, y determinando el cambio relativo en el $t_{1/2}$ ($\delta\%t_{1/2}$) de una segunda comida de mayor volumen, 600 ml, y misma carga calórica.
2. En condiciones fisiológicas, una comida líquida de 800 ml-300 kCal-0.37 kCal/ml supera los mecanismos fisiológicos de adaptación al volumen, produciéndose un vaciado gástrico más rápido que para menores volúmenes.
3. En condiciones fisiológicas, se registra el mismo tiempo medio de vaciado gástrico ($t_{1/2}$) para tres comidas líquidas con diferentes propiedades, 200 ml-300 kCal-1.5 kCal/ml, 400 ml-300 kCal-0.75 kCal/ml, y 600 ml-300 kCal-0.5 kCal/ml, debido a un proceso de acomodación gástrica adaptado a las propiedades de la comida de prueba administrada.
4. La presencia y duración de la fase *lag* en el vaciado gástrico de líquidos depende de la densidad calórica de la comida de prueba administrada, con el umbral en 1.125 kCal/ml.
5. Los parámetros de vaciado gástrico de líquidos, $t_{1/2}$ y t_{lag} dependen de las propiedades de la comida de prueba administrada, volumen, carga calórica, densidad calórica y de macronutrientes, y no del sexo ni de los parámetros antropométricos y de composición corporal del sujeto.

6. El coeficiente de vaciado gástrico de líquidos no está influenciado por las propiedades de la comida de prueba administrada, sexo ni parámetros antropométricos del sujeto. Al ser un parámetro matemático que refleja las pendientes ascendente y descendente de la curva PDR(t) puede ser de eliminación de $^{13}\text{CO}_2$, se puede tomar como control de calidad de la recogida y procesado de las muestras de aliento.
7. En voluntarios sanos, los síntomas digestivos dolor epigástrico, distensión abdominal superior, y náuseas, no están desencadenados por la ingesta.
8. En voluntarios sanos, con las comidas de prueba empleadas en nuestro estudio, la ocurrencia e intensidad del síntoma dispéptico plenitud postprandial es volumen-dependiente.
9. La generación del síntoma dispéptico plenitud postprandial probablemente comienza en los mecanorreceptores de tensión del estómago distal.
10. En voluntarios sanos, la ocurrencia del síntoma saciedad precoz se asocia a la superación de la capacidad fisiológica de acomodación gástrica.
11. En nuestro estudio existe la tendencia a un vaciado gástrico más lento en sujetos con el síntoma plenitud postprandial, y más rápido en sujetos con el síntoma saciedad precoz.

8. Bibliografía.

1. Tutuian R, Vos R, Tack J, et al. An audit on technical pitfalls of gastric barostat testing in dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:113-8.
2. De Zwart IM, Haans JL, Verbeek P, et al. Gastric accommodation and motility are influenced by the barostat device: assessment with magnetic resonance imaging. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:208-14.
3. De Schepper HU, Cremonini F, Camilleri M, et al. Assessment of gastric accommodation: overview and evaluation of current methods. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:275-85.
4. Gilja OH, Lunding J, Hausken T, et al. Gastric Accommodation assessed by ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2006;18:2825-9.
5. Bouras EP, Delgado-Aros S, Camilleri M, et al. SPECT imaging of the stomach: comparison with barostat, and effects of sex, age, body mass index, and fundoplication. *Gut* 2002;51:781-6.
6. Schwizer W, Steingötter A, Fox M, et al. Non-invasive measurement of gastric accommodation in humans. *Gut* 2002;51 (Suppl I):59-62.
7. Fidler J, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Application of magnetic resonance imaging to measure fasting and postprandial volumes in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:42-51.
8. Kindt S, Coulie B, Tack J, et al. Reproducibility and symptomatic predictors of a slow nutrient drinking test in health and in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:320-9.
9. Bisschops R, Tack J. Dysaccommodation of the stomach: therapeutic nirvana?. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:85-93.
10. Van den Elzen BDJ, Boeckxstaens GEE. Review article: a critical view on impaired accommodation as therapeutic target for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1499-510.
11. Penagini R, Carmagnola S, Cantu P, et al. Mechanoreceptors or the proximal stomach: role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2004;126:49-56.

12. Emerenziani S, Sifrim D. Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:190-5.
13. Kumar A, Attaluri A, Hashmi S, et al. Visceral hypersensitivity and impaired accommodation in refractory diabetic gastroparesis. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:635-42.
14. Scheffer RC, Gooszen HG, Samsom M, et al. Relationship between partial gastric volumes and dyspeptic symptoms in fundoplication patients: a 3D ultrasonographic study. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1902-9.
15. El-Serag H, Hill C, Jones R. Systematic review: the epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease in primary care. A review of Studies using the UK general practice research database. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:470-80.
16. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, et al. Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1466-79.
17. Jones MP, Dilley JB, Drossman D, et al. Brain-gut connections in functional GI disorders: anatomic and physiologic relationships. *Neurogastroenterol Motil* 2006;18:91-103.
18. Wood JD. Enteric neuroimmunophysiology and pathophysiology. *Gastroenterology* 2004;127:635-57.
19. Goyal RK, Hirano I. The enteric nervous system. *N Eng J Med* 1996;334:1106-15.
20. Cajal SRY. Sur les ganglions et plexus nerveux de l'intestin. *C R Soc Biol* 1893;5:217-23.
21. Ward SM, Sanders KM. Interstitial cells of Cajal: primary targets of enteric motor innervation. *Anat Rec* 2001;262:125-35.
22. Thomsen L, Robinson TL, Lee JCF, et al. Interstitial cells of Cajal generates a rhythmic pacemaker current. *Nature Med* 1998;4:848-51.
23. Rühl A. Glial cells in the gut. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:777-90.
24. Tougas G. The autonomic nervous system in functional bowel disorders. *Gut* 2000 (Suppl. IV);47:78-80.
25. MacQueen G, Marshall J, Perdue M, et al. Pavlovian conditioning of rat mucosal mast cells to secrete rat mast cell protease II. *Science* 1989;243:83-5.

26. Flemström G, Sjöblom M. Epithelial cells and their neighbours. New perspectives on efferent signalling between brain, neuroendocrine cells, and gut epithelial cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005;289:377-80.
27. Berthoud HR. Vagal and hormonal gut-brain communications: from satiation to satisfaction. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20 (Suppl I):64-72.
28. Wren AM, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. *Gastroenterology* 2007;132:2116-30.
29. Furness JB, Kunze WA, Clrec N. Nutrient tasting and signalling mechanisms in the gut. The intestine as a sensory organ: neural, endocrine, and immune responses. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1999;277:922-8.
30. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, et al. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;115:1346-52.
31. Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut* 2006;55:1685-91.
32. Cannon WB. The movements of the stomach studied by means of the Roentgen rays. *Am J Physiol* 1898;1:359-82.
33. Cannon WB, Lieb C. The receptive relaxation of the stomach. *Am J Physiol* 1911;29:267-73.
34. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003;124:1220-9.
35. De Ponti F, Azpiroz F, Malagelada JR. Reflex gastric relaxation in response to distension of the duodenum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1987;252:595-601.
36. Carrasco M, Azpiroz F, Malagelada JR. Modulation of gastric accommodation by duodenal nutrients. *World J Gastroenterol* 2005;11:4848-51.
37. Hennig GW, Brookes SJ, Costa M. Excitatory and inhibitory motor reflexes in the isolated guinea pig stomach. *J Physiol* 1997;15:197-212.

38. Blackshaw LA, Grundy D, Scratcherd T. Vagal afferent discharge from gastric mechanoreceptors during contraction and relaxation of the ferret corpus. *J Auton Nerv Syst* 1987;18:19-24.
39. Paintal AS. A study of gastric stretch receptors. Their role in the peripheral mechanism of satiation of hunger and thirst. *J Physiol* 1954;126:255-70.
40. Camilleri M, Coulie B, Tack J. Visceral hypersensitivity: facts, speculations, and challenges. *Gut* 2001;48:125-31.
41. Berthoud HR, Blackshaw LA, Brookes SJH, et al. Neuroanatomy of extrinsic afferents supplying the gastrointestinal tract. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(Suppl I):28-33.
42. Kunze WAA, Furness JB, Bertrand PP, et al. Intracellular recording from myenteric neurons of the guinea pig ileum that respond to stretch. *J Physiol* 1998;506:827-42.
43. Troncon LE, Thompson DG, Ahiuwalia NK, et al. Relations between upper abdominal symptoms and gastric distension abnormalities in dysmotility like functional dyspepsia and after vagotomy. *Gut* 1995;37:17-22.
44. Azpiroz F, Malagelada JR. Vagally mediated gastric relaxation induced by intestinal nutrients in the dog. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1986;251:727-35.
45. Undeland KA, Hausken T, Gilja OH, et al. Gastric meal accommodation studied by ultrasound in diabetes. Relation to vagal tone. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:236-41.
46. Desai KM, Sessa WC, Vane JR. Involvement of nitric oxide in the reflex relaxation of the stomach to accommodate food or fluid. *Nature* 1991;351:477-9.
47. Tack J, Janssens J, Vantrappen G, et al. Actions of 5-hydroxytryptamine on myenteric neurons in guinea pig gastric antrum. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1992;263:838-46.
48. Tack J, Sarnelli G. Serotonergic modulation of visceral sensation: upper gastrointestinal tract. *Gut* 2002;51(Suppl I):77-80.

49. Gershon MD, Tack J. The serotonin signaling system: from basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* 2007;132:397-414.
50. Tack J, Demedts I, Meulemans A, et al. Role of nitric oxide in the gastric accommodation reflex and in meal induced satiety in humans. *Gut* 2002;51:219-24.
51. Mearadji B, Straathof JWA, Lamers CB, et al. Effect of gastrin on proximal gastric motor function in humans. *Neurogastroenterol Motil* 1999;11:449-55.
52. Blasquez E, Alvarez E, Navarro M, et al. Glucagon-like peptide 1, (7-36) amide as a novel neuropeptide. *Molecular Neurobiology* 1999;18:157-73.
53. Larsen PJ, Fledelius LB, Knudsen M, et al. Systemic administration of the long-acting GLP-1 derivative NN2211 induces lasting and reversible weight loss in both normal and obese rats. *Diabetes* 2001;50:2530-9.
54. Yamamoto H, Lee CE, Marcus JN, et al. Glucagon-like peptide 1 receptor stimulation increases blood pressure and heart rate and activates autonomic regulatory neurons. *J Clin Invest* 2002;110:43-52.
55. Andrews CN, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Effects of glucagon-like peptide 1 and sympathetic stimulation on gastric accommodation in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:716-23.
56. Ang D, Nicolai H, Vos R, et al. Influence of ghrelin on the gastric accommodation reflex and on meal induced satiety in man. *Neurogastroenterol Motil* 2009 Jan [Epub ahead of print].
57. Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-8.
58. Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-9.
59. Goetze O, Steingoetter A, Menne D, et al. The effect of macronutrients on gastric volumen responses and gastric emptying in humans: a magnetic resonante imaging study. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:11-7.

60. Geeraerts R, Mimidis K, Van Oudenhove L, et al. Role of endogenous opioids in the control of gastric sensorimotor function. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:1094-102.
61. Page AJ, O'Donnell TA, Blackshaw LA. Opioid modulation of ferret vagal afferent mechanosensitivity. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2008;294:963-70.
62. Choung RS, Talley NJ. Novel mechanisms in functional dyspepsia. *World J Gastroenterol* 2006;12:673-7.
63. Greydanus MP, Vassallo M, Camilleri M, et al. Neurohormonal factors in functional dyspepsia: insights on pathophysiological mechanisms. *Gastroenterology* 1991;100:1311-8.
64. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996;110:1036-42.
65. Smith ML. Functional dyspepsia pathogenesis and therapeutic options. Implications for management. *Dig Liver Dis* 2005;37:547-58.
66. Quigley EMM. Review Article: gastric emptying in functional gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(Suppl VII):56-60.
67. Tack J, Caenepeel P, Corsetti M, et al. Role of tension receptors in dyspeptic patients with hypersensitivity to gastric distention. *Gastroenterology* 2004;127:1058-66.
68. Gilja OH, Hausken T, Wilhelmsen I, et al. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1996;41:689-96.
69. Kindt S, Tack J. Impaired gastric accommodation and its role in dyspepsia. *Gut* 2006;55:1685-91.
70. Simren M, Vos R, Janssens J, et al. Unsuppressed postprandial phasic contractility in the proximal stomach in functional dyspepsia: relevance to symptoms. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2169-75.
71. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB, et al. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut* 1999;44:55-64.

72. Samsom M, Verhagen MA, vanBerge Henegouwen GP, et al. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999;116:515-20.
73. Barbera R, Feinle C, Read NW. Abnormal sensitivity to duodenal lipid infusion in patients with functional dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995;7:1051-7.
74. Camilleri M, Brown ML, Malagelada JR. Relationship between impaired gastric emptying and abnormal gastrointestinal motility. *Gastroenterology* 1986;91:94-9.
75. Jebbink HJ, Van Berge Henegouwen GP, Akkermans LM, et al. Small intestinal motor abnormalities in patients with functional dyspepsia demonstrated by ambulatory manometry. *Gut* 1996;38:694-700.
76. Holtmann G, Goebell H, Jockenhoevel F, et al. Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia. *Gut* 1998;42:501-6.
77. Mearin F, Cucala M, Azpiroz F, et al. The origin of symptoms on the brain-gut axis in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1991;101:999-1006.
78. Fischler B, Vandenberghe J, Persons P, et al. Evidence-based subtypes in functional dyspepsia with confirmatory factor analysis: psychosocial and physiopathological correlates. *Gastroenterology* 2001;120:268-76.
79. Geeraerts B, Vandenberghe J, Van Oudenhove L, et al. Influence of experimentally induced anxiety on gastric sensorimotor function in humans. *Gastroenterology* 2005;129:1437-44.
80. Bisschops R, Karamanolis G, Arts J, et al. Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut* 2008;57:1495-503.
81. Troncon LEA, Bennett RJM, Ahluwalia NK, et al. Abnormal intragastric distribution of food during gastric emptying in functional dyspepsia patients. *Gut* 1994;35:327-32.
82. Mundt MW, Samsom M. Fundal dysaccommodation in functional dyspepsia: head-to-head comparison between the barostat and three-dimensional ultrasonographic technique. *Gut* 2006;55:1725-30.

83. Kim DY, Delgado-Aros S, Camilleri M, et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3099-105.
84. Lee KJ, Vos R, Janssens J, et al. Differences in the sensorimotor response to distension between the proximal and distal stomach in humans. *Gut* 2004;53:938-43.
85. Piessevaux H, Tack J, Wilmer A, et al. Perception changes in wall tension of the proximal stomach in humans. *Gut* 2001;49:203-8.
86. Cuomo R, Vandeale P, Coulie B, et al. Influence of motilin on gastric fundus tone and on meal-induced satiety in man: role of cholinergic pathways. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1-8.
87. Doe-Young K, Delgado-Aros S, Camilleri M, et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation in patients with idiopathic nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3099-105.
88. Karamanolis G, Caenepeel P, Arts J, et al. Association of the predominant symptom with clinical characteristics and pathophysiological mechanisms in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2006; 130:296-303.
89. Camilleri M, Dubois D, Coulie B, et al. Prevalence and socioeconomic impact of upper gastrointestinal disorders in the United States: results of the US Upper Gastrointestinal Study. *Clin Gastro Hepatol* 2005;3:543-52.
90. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Kuiken SD, et al. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspeptics. *Am J Gastroenterol* 2002;97:40-8.
91. Bredenoord AJ, Chial HJ, Camilleri M, et al. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:264-72.
92. Tack J, Demedts I, Dehondt G, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:1738-47.
93. Geeraerts B, Van Oudenhove L, Fischler B, et al. Influence of abuse history on gastric sensorimotor function in functional dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:33-41.

94. Carvajal JA, Germain AM, Huidobro-Toro JP, et al. Molecular mechanism of cGMP mediated smooth muscle relaxation. *J Cell Physiol* 2000;184:409-20.
95. Murad F. Nitric Oxide and cyclic GMP in cell signalling and drug development. *N Eng J Med* 2006;355:2003-11.
96. Gilja OH, Hausken T, Bang CJ, et al. Effect of glyceryl trinitrate on gastric accommodation and symptoms in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1997;42:2124-31.
97. Sarnelli G, Sifrim D, Janssens J, et al. Influence of sildenafil on gastric sensorimotor function in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004;287:988-92.
98. Tack J, Broekaert D, Coulie B, et al. Influence of the selective serotonin reuptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:603-8.
99. Tack J, Broekaert D, Coulie B, et al. The influence of cisapride on gastric tone and perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:761-6.
100. Tack J, Vos R, Janssens J, et al. Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1031-7.
101. Bornstein JC, Costa M, Grider JR. Enteric motor and interneuronal circuits controlling motility. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16(Suppl I):34-8.
102. Tack J, Wood JD. Actions of noradrenalin on myenteric neurons in the guinea pig gastric antrum. *J Auton Nerv Syst* 1992;41:67-77.
103. Thumshirn M, Camilleri M, Choi MG, et al. Modulation of gastric sensory and motor functions by nitroergic and alfa 2 adrenergic agents in humans. *Gastroenterology* 1999;116:573-85.
104. Tack J, Vos R, Janssens J, et al. Influence of tegaserod on proximal gastric tone and on the perception of gastric distension. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:1031-7.

105. Jamieson JR, Stein HJ, DeMeester TR, et al. Ambulatory 24h esophageal pH monitoring: normal values, optimal thresholds, specificity, sensitivity, and reproducibility. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1102-11.
106. Dent J, Armstrong D, Delaney B, et al. Symptom evaluation in reflux disease: workshop, background, processes, terminology, recommendations, and discussion outputs. *Gut* 2004;53(Suppl IV):1-24.
107. Moayyedi F, Talley NJ. Gastro-oesophageal reflux disease. *Lancet* 2006;367:2086-100.
108. Armstrong D. A critical assessment of the current status of non-erosive reflux disease. *Digestion* 2008;78(Suppl I):46-54.
109. Modlin IM, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. Non-erosive reflux disease. Defining the entity and delineating the management. *Digestion* 2008;78(Suppl I):1-5.
110. Mittal RK, Balaban DH. The esophagogastric junction. *New Eng J Med* 1997;336:924-32.
111. Tack J, Fass R. Review article: approaches to endoscopic negative reflux disease: part of the GERD spectrum or a unique acid-related disorder?. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19(Suppl I):28-34.
112. Fass R, Tougas G. Functional heartburn: the stimulus, the pain, and the brain. *Gut* 2002;51:885-92.
113. Pehlivanov N, Liu J, Mittal R. Sustained esophageal contraction: a motor correlate of heartburn symptom. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;281:743-51.
114. Barlow WJ, Orlando RC. The pathogenesis of heartburn in nonerosive reflux disease: a unifying hypothesis. *Gastroenterology* 2005;128:771-8.
115. Rothman M, Farup C, Stewart W, et al. Symptoms associated with gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:1540-8.
116. Friedenberg FK, Xanthopoulos M, Foster GD, et al. The association between gastroesophageal reflux disease and obesity. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2111-22.

117. Paterson WG, Kolyn DM. Esophageal shortening induced by short-term intraluminal acid perfusion in opossum: a cause of hiatus hernia?. *Gastroenterology* 1994;107:1736-40.
118. Kahrilas PJ, Dodds WJ, Hogan WJ, et al. Esophageal peristaltic dysfunction in peptic esophagitis. *Gastroenterology* 1986;91:897-904.
119. Korsten MA, Rosman AS, Fishbein S, et al. Chronic xerostomia increases esophageal acid exposure and is associated with esophageal injury. *Am J Med* 1991;90:701-6.
120. Kahrilas PJ, Gupta RR. The effect of cigarette smoking on salivation and esophageal acid clearance. *J Lab Clin Med* 1989;114:431-8.
121. Kahrilas PJ. GERD pathogenesis, pathophysiology and clinical manifestations. *Cleve Clin J Med* 2003;70(Suppl V):4-19.
122. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, et al. Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1994;107:747-54.
123. Tack J. Review article: the role of bile and pepsin in the pathophysiology and treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24 (Suppl II):10-6.
124. McCallum RW, Berkowitz DW, Lerner E. Gastric emptying in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1981;80:285-91.
125. Shay SS, Eggli D, McDonald C, et al. Gastric emptying of solid food in patients with gastroesophageal reflux. *Gastroenterology* 1987;92:459-65.
126. Holloway RH, Penagini R, Ireland AC. Criteria for objective definition of transient lower esophageal sphincter relaxation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1995;268:128-33.
127. Wyman JB, Dent J, Heddl R, et al. Control of belching by the lower esophageal sphincter. *Gut* 1990;31:639-46.
128. Mittal RK, McCallum RW. Characteristics and frequency of transient relaxations of the lower esophageal sphincter in patients with reflux esophagitis. *Gastroenterology* 1988;95:593-99.

129. Holloway RH, Kocyan P, Dent J. Provocation of transient lower esophageal sphincter relaxations by meals in patients with symptomatic gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1991;36:1034-39.
130. Massey BT, Simuncak C, Lecapitaine-Dana N, et al. Transient lower esophageal sphincter relaxations do not result from passive opening of the cardias by gastric distention. *Gastroenterology* 2006;130:89-95.
131. Penagini R, Carmagnola S, Cantu P, et al. Mechanoreceptors or the proximal stomach: role in triggering transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 2004;126:49-56.
132. Holloway RH, Wyman JB, Dent J. Failure of transient lower oesophageal sphincter relaxation in response to gastric distention in patients with achalasia: evidence for neural mediation of transient lower oesophageal sphincter relaxations. *Gut* 1989;30:762-7.
133. Muurahainen N, Kissileff HR, Derogatis AJ, et al. Effects of cholecystokinin octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man. *Physiol Behav* 1988;44:645-9.
134. Zerbib F, Bruley Des Varannes S, Scarpignato C, et al. Endogenous cholecystokinin in postprandial lower esophageal sphincter function and fundic tone in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 1998;275:1266-73.
135. Hirsch DP, Holloway RH, Tytgat GN, et al. Involvement of nitric oxide in human transient lower esophageal sphincter relaxations and esophageal primary peristalsis. *Gastroenterology* 1998;115:1374-80.
136. Lidums I, Lehmann A, Checklin H, et al. Control of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux by the GABA (B) agonist baclofen in normal subjects. *Gastroenterology* 2000;118:7-13.
137. Penagini R, Bianchi PA. Effect of morphine on gastroesophageal reflux and transient lower esophageal sphincter relaxation. *Gastroenterology* 1997;113:409-14.
138. Penagini R, Hebbard G, Horowitz M, et al. Motor function of the proximal stomach and visceral perception in gastro-oesophageal reflux disease. *Gut* 1998;42:251-7.

139. Stacher G, Lenglinger J, Bergmann H, et al. Gastric emptying: a contributory factor in gastro-oesophageal reflux activity?. *Gut* 2000;47:661-6.
140. Tefera S, Gilja OH, Hatlebakk JG, et al. Gastric accommodation studied by ultrasonography in patients with reflux esophagitis. *Dig Dis Sci* 2001;46:618-25.
141. Emerenziani S, Sifrim D. Gastroesophageal reflux and gastric emptying, revisited. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:190-5.
142. Szarka LA, Camilleri M. Methods for measurement of gastric motility. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2009;296:461-75.
143. Azpiroz F, Malagelada JR. Gastric tone measured by an electronic barostat in health and postsurgical gastroparesis. *Gastroenterology* 1987;92:934-43.
144. Whitehead WE, Delvaux M. Standardization of barostat procedures for testing smooth muscle tone and sensory thresholds in the gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1997;42:223-41.
145. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, et al. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001;121:526-35.
146. Tutuian R, Vos R, Tack J, et al. An audit on technical pitfalls of gastric barostat testing in dyspepsia. *Neurogastroenterol Motil* 2008;20:113-8.
147. Rao SSC, Vemuri S, Harris B, et al. Fundic balloon distension stimulates antral and duodenal motility in man. *Dig Dis Sci* 2002;47:1015-9.
148. Mundt MW, Hausken T, Samsom M. Effect of intragastric barostat bag on proximal and distal gastric accommodation response to a liquid meal. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;283:681-6.
149. Zwart IM, Haans JJL, Verbeek P, et al. Gastric accommodation and motility are influenced by the barostat device: assessment with magnetic resonance Imaging. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292:208-14.
150. Sarnelli G, Vos R, Cuomo R, et al. Reproducibility of gastric barostat studies in healthy controls and dyspepsia patients. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1047-53.

151. Kuiken SD, Samsom M, Camilleri M, et al. Development of a test to measure gastric accommodation in humans. *Am J Gastroenterol Gastrointest Liver Physiol* 1999;277:1217-21.
152. Bennink RJ, Van den Elzen BD, Kuiken SD, et al. Noninvasive measurement of gastric accommodation by means of pertechnetate SPECT: limiting radiation dose without losing image quality. *J Nucl Med* 2004;45:147-52.
153. Bouras EP, Delgado-Aros S, Camilleri M, et al. SPECT imaging of the stomach: comparison with barostat, and effects of sex, age, body mass index, and fundoplication. *Gut* 2002;51:781-6.
154. Fidler J, Bharucha AE, Camilleri M, et al. Application of magnetic resonance imaging to measure fasting and postprandial volumes in humans. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21:42-51.
155. Gilja OH, Hausken T, Wilhelmsen I, et al. Monitoring postprandial size of the proximal stomach by ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1995;14:81-9.
156. Gilja OH, Hausken T, Odegaard S, et al. Ultrasonography and three-dimensional methods of the upper gastrointestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:277-82.
157. Tack J, Caenepeel P, Piessevaux H, et al. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. *Gut* 2003;52:1271-7.
158. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, Van den Elzen BDJ, et al. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: relationship with proximal stomach function. *Gastroenterology* 2001;121:1054-63.
159. Tack J. Drink test in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002;122:2091-5.
160. Gonenne J, Castillo EJ, Camilleri M, et al. Does the nutrient drink test accurately predict postprandial gastric volumen in health and community dyspepsia?. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:44-50.
161. Burdyga G, de Lartigue G, Raybould HE, et al. Cholecystokinin regulates expression of Y2 receptors in vagal afferent neurons serving the stomach. *J Neurosci* 2008;38:1583-92.

162. Siegel JA, Urbain JL, Adler LP, et al. Biphasic nature of gastric emptying. *Gut* 1988;29:85-9.
163. Collins PJ, Horowitz M, Cook DJ, et al. Gastric emptying in normal subjects – a reproducible technique using a single scintillation camera and computer system. *Gut* 1983;1117-25.
164. Gonzalez A, Mugueta C, Parra D, et al. Characterisation with stable isotopes of the presence of a lag phase in the gastric emptying of liquids. *Eur J Nutr* 2000;39:224-8.
165. Lacroix M, Mosora F, Ponters P, et al. Glucose naturally labeled with carbon 13: use for metabolic studies in man. *Science* 1973;181:445-8.
166. Meyer-Wyss B, Mossi S, Berlinger C, et al. Gastric emptying measured noninvasively in humans with ¹³C-acetate breath test. *Gastroenterology* 1991;100(Suppl I):A469.
167. Mossi S, Meyer-Wyss B, Beglinger C, et al. Gastric emptying of liquid test meals measured noninvasively in humans with ¹³C acetate breath test. *Dig Dis Sci* 1994;39(Suppl XII):107-9.
168. Werner RA, Brand WA. Referencing strategies and techniques in stable isotope ratio analysis. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2001;15:501-19.
169. Maes BD, Ghos YF, Geypens BJ, et al. Combined carbon 13 glycine / carbon 14 octanoic acid breath test to monitor gastric emptying rates of liquid and solids. *J Nucl Med* 1994;35:824-31.
170. Morrison DJ, Dodson B, Slater C, et al. ¹³C natural abundance in the british diet: implications for ¹³C breath tests. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2000;14:1321-4.
171. Gautier JF, Pirnay F, Lacroix M, et al. Changes in breath ¹³C/¹²C during exercise of different intensities. *J Appl Physiol* 1996;81:1096-102.
172. Schoeller DA, Klein PD, Watkins JB, et al. ¹³C abundances of nutrients and the effect of variations of ¹³C abundances of test meals formulated for ¹³CO₂ breath tests. *Am J Clin Nutr* 1980;33:2375-85.
173. Dumbuc MC, Sebastien H, Brazier JL, et al. ¹³C basal abundance of expired CO₂, definition and pre-requisites for kinetic breath tests. *Isotopes Environ Health Stud* 2000;36:177-88.

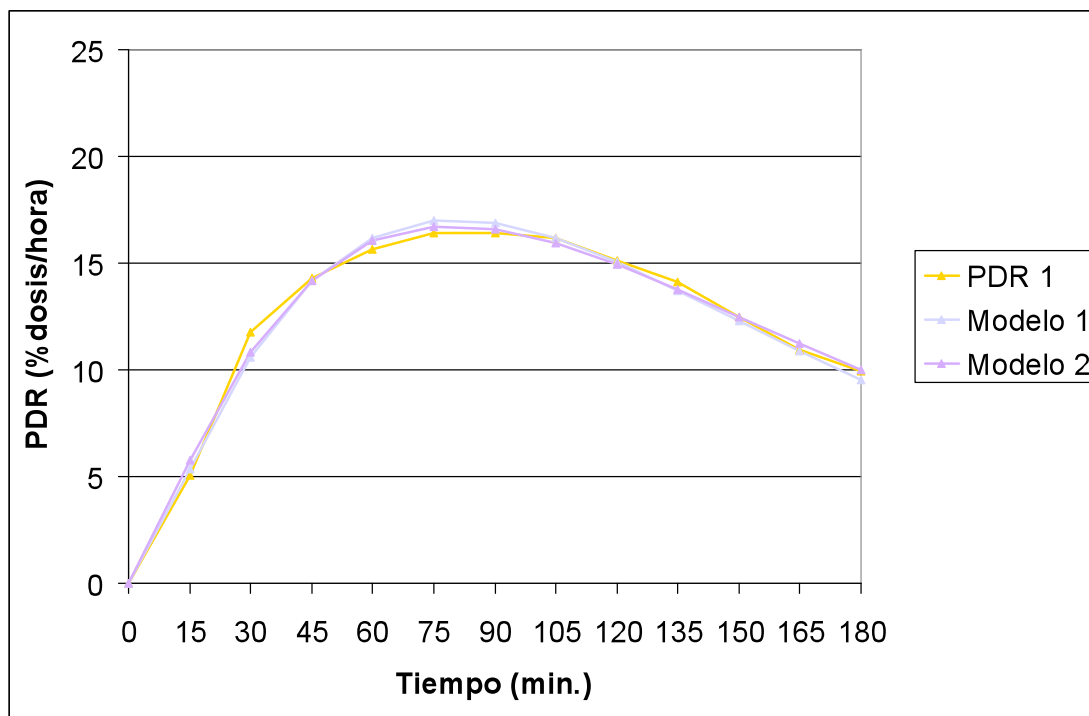
174. Eleki K, Cruse RM, Albrecht KA. Root segregation of C3 and C4 species using carbon isotope composition. *Crop Sci* 2005;45:879-82.
175. Schoeller DA, Brown C, Nakamura K, et al. Influence of metabolic fuel on the ^{13}C / ^{12}C ratio of breath CO_2 . *Biomed Mass Spectrom* 1984;11:557-61.
176. Stellaard F, Geypens B. European interlaboratory comparison of breath $^{13}\text{CO}_2$ analysis. *Gut* 1998;43(Suppl III):2-6.
177. Ghooos Y, Maes BD, Geypens BJ, et al. Measurement of gastric emptying rate of solids by means of a carbon-labeled octanoic acid breath test. *Gastroenterology* 1993;104:1640-7.
178. McClean P, Harding M, Coward WA, et al. Measurement of fat digestion in early life using a stable isotope breath test. *Arch Dis Child* 1993;69:366-70.
179. Ravussin E, Pahud P, Dörner A, et al. Substrate utilization during prolonged exercise preceded by ingestion of ^{13}C -Glucose in obese and control subjects. *Int J Obes* 1980;4:235-42.
180. Ventham JC, Reilly JJ. Reproducibility of resting metabolic rate measurement in children. *Brit J Nutr* 1999;81:435-7.
181. Shreeve VW, Cerasi E, Luft R, et al. Metabolism of 2- ^{14}C -pyruvate in normal, acromegalic, and GH-treated human subjects. *Acta Endocrinologica* 1970;65:155-69.
182. Barden B, Adams S, Duan LP, et al. The ^{13}C -acetate breath test accurately reflects gastric emptying of liquids in both liquid and semisolid test meals. *Gastroenterology* 1995;108:1048-55.
183. Barden B, Lembcke B, Kuker W, et al. ^{13}C -breath tests: current state of the art and future directions. *Dig Liver Dis* 2007;39:795-805.
184. De Roy PG. Helsinki and the Declaration of Helsinki. *World Med J* 2004;50:9-11.
185. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO expert comite. Geneva: WHO; 1995. Who Technical Report Series:854.

186. Haycock G, Schwartz G, Wistotsky D, et al. Geometric method for measuring body surface area: a height-weight formula validated in infants and adults. *J Pediatr* 1978;93:62-6.
187. Walsh S, Diamond D. Non-linear curve fitting using Microsoft® Excel® Solver®. *Talanta* 1995;42:561-72.
188. Mayer EA, Gebhart GF. Basic and clinical aspects of visceral hyperalgesia. *Gastroenterology* 1994;107:271-93.
189. Carbonnel F, Lemann M, Rambaud JC, et al. Effect of the energy density of a solid-liquid meal on gastric emptying and satiety. *Am J Clin Nutr* 1994;60:307-11.
190. Kwiatek M, Fox MR, Menne D, et al. Effect of meal volumen and caloric load on postprandial gastric function and emptying rate: Studies under physiological conditions by combined MRI and fiber optic pressure sensor. *Gastroenterology* 2008;134(Suppl I):A531.
191. Vazquez Roque MI, Camilleri M, Stephens DA, et al. Gastric sensorimotor functions and hormone profile in normal weight, overweight, and obese people. *Gastroenterology* 2006;131:1717-24.
192. Houghton LA, Mangnall YF, Read NW, et al. Effect of incorporating fat into a liquid meal on the relation between intragastric distribution and gastric emptying in human volunteers. *Gut* 1990;31:1226-29.
193. Batterham RL, Heffron H, Kapoor S, et al. Critical role for peptide YY in protein mediated satiation and body weight regulation. *Cell Metab* 2006;4:223-33.
194. Accarino AM, Azpiroz F, Malagelada JR. Gut perception in humans is modulated by interacting gut stimuli. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:220-5.
195. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, et al. Functional gastroduodenal disorders. *Gut* 1999;45(Suppl II):37-42.
196. Stanghellini V. Review article: pain versus discomfort-is differentiation clinically useful? *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:145-9.
197. Marciani L, Gowland PA, Spiller C, et al. Effect of meal viscosity and nutrients on satiety, intragastric dilution, and emptying assessed by MRI. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:1227-33.

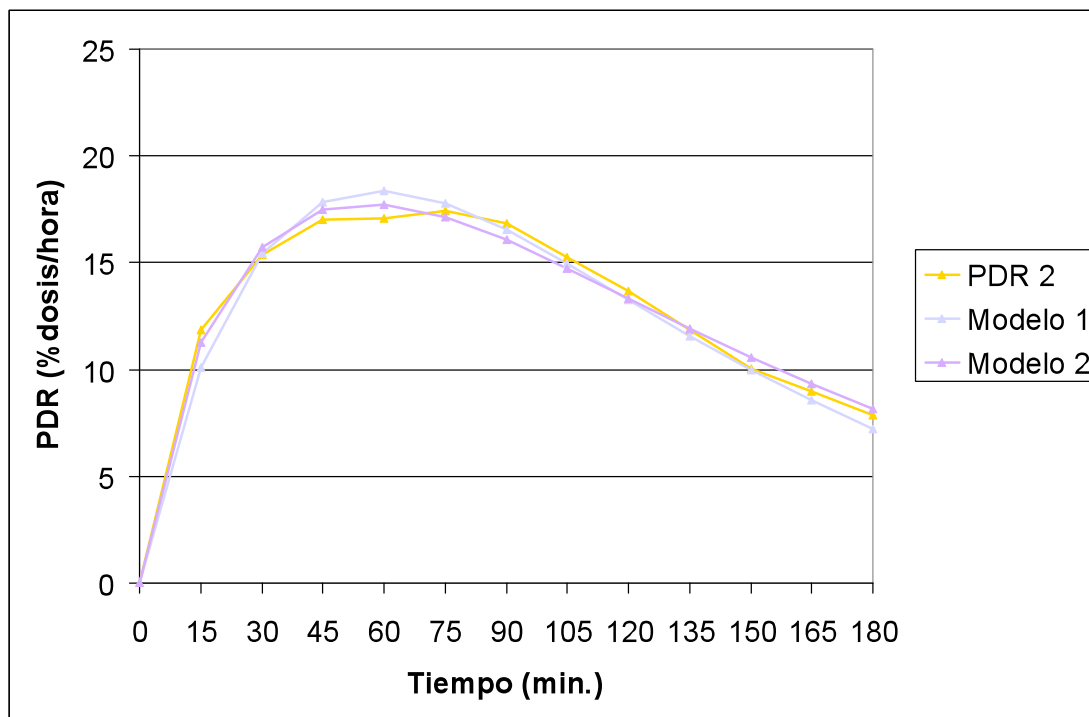
198. Feinle C, Grundy D, Fried M. Modulation of gastric distension-induced sensations by small intestinal receptors. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:51-7.
199. Delgado-Aros S, Doe-Young K, Burton DD, et al. Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volumen ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2002;282:424-31.
200. Distrutti E, Azpiroz F, Soldevilla A, et al. Gastric wall tension determines perception of gastric distention. *Gastroenterology* 1999;116:1035-42.
201. Ikeda T, Inamori M, Fujisawa N, et al. Effects of body positions on gastric emptying with enteral nutrition: a crossover study using continuous real time ¹³C breath test (BreathID System). *Hepatogastroenterology* 2008;55:1905-7.
202. Fruehauf H, Steingoetter A, Fox MR, et al. Characterization of gastric volumen responses and liquid emptying in functional dyspepsia and Elath by MRI or barostato and simultaneous ¹³C-acetate breath test. *Neurogastroenterol Motil* 2009 Mar 12 [Epub ahead of print].

9. Anexos.

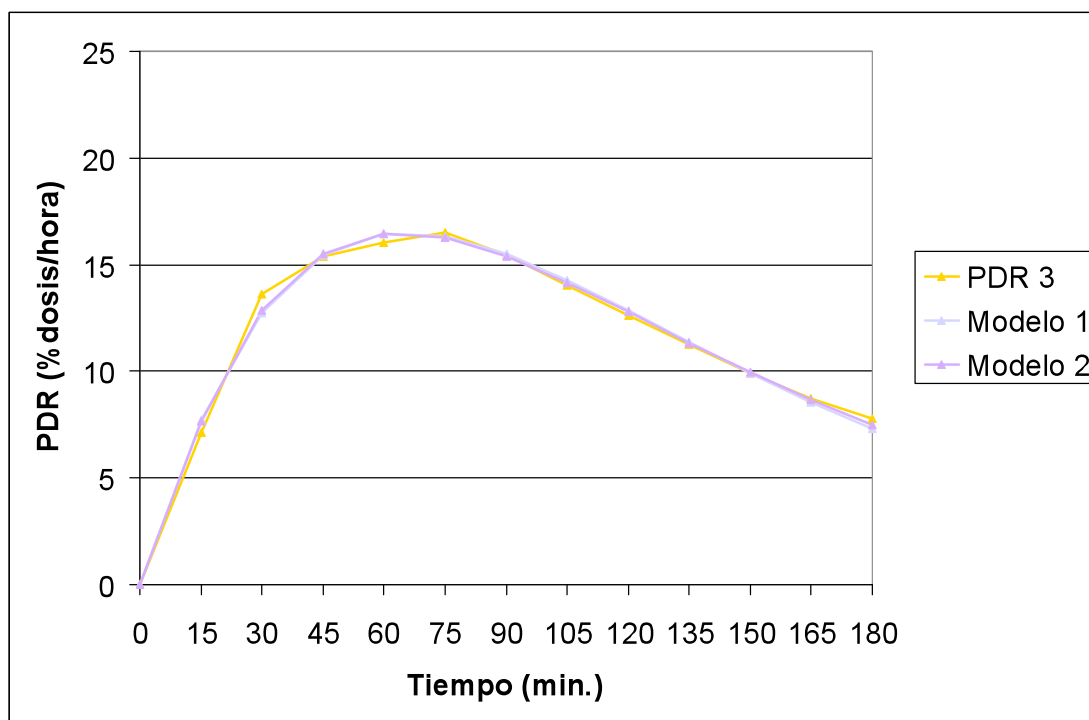
9.1 Anexo 1: Curvas PDR(t).



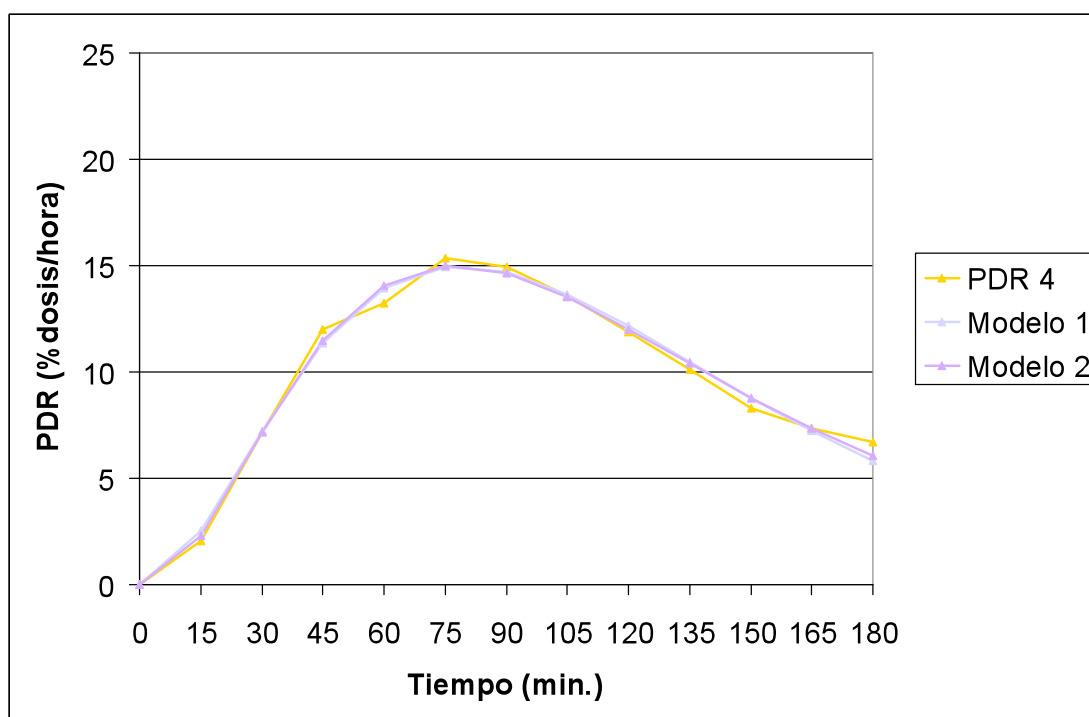
Gráfica 45: Sujeto 1, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



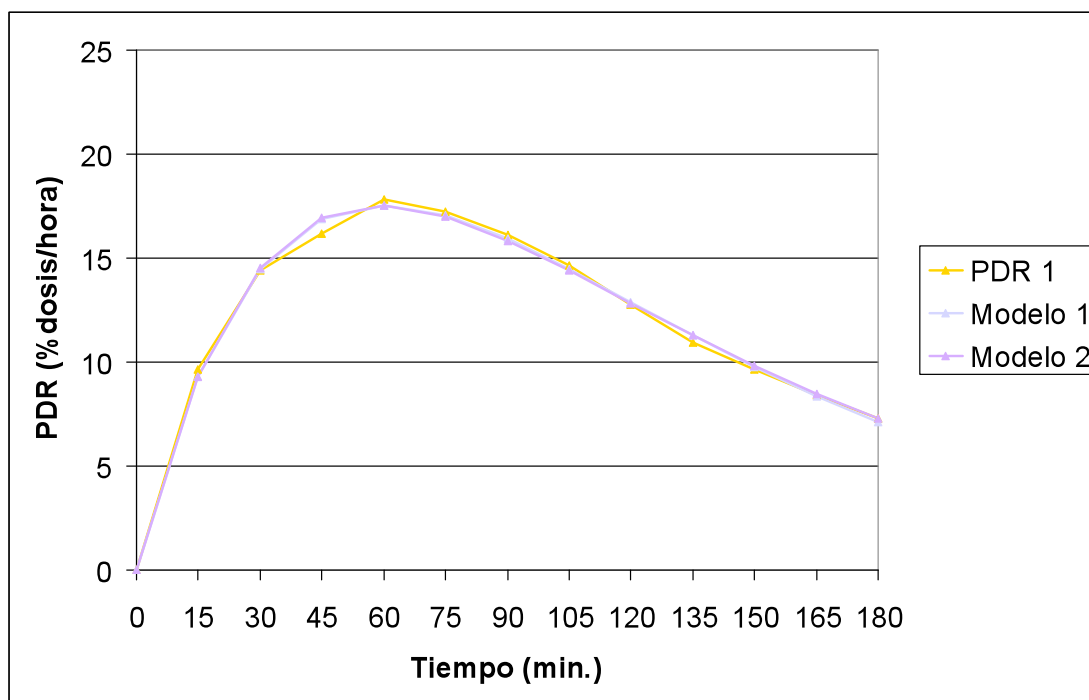
Gráfica 46: Sujeto 1, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



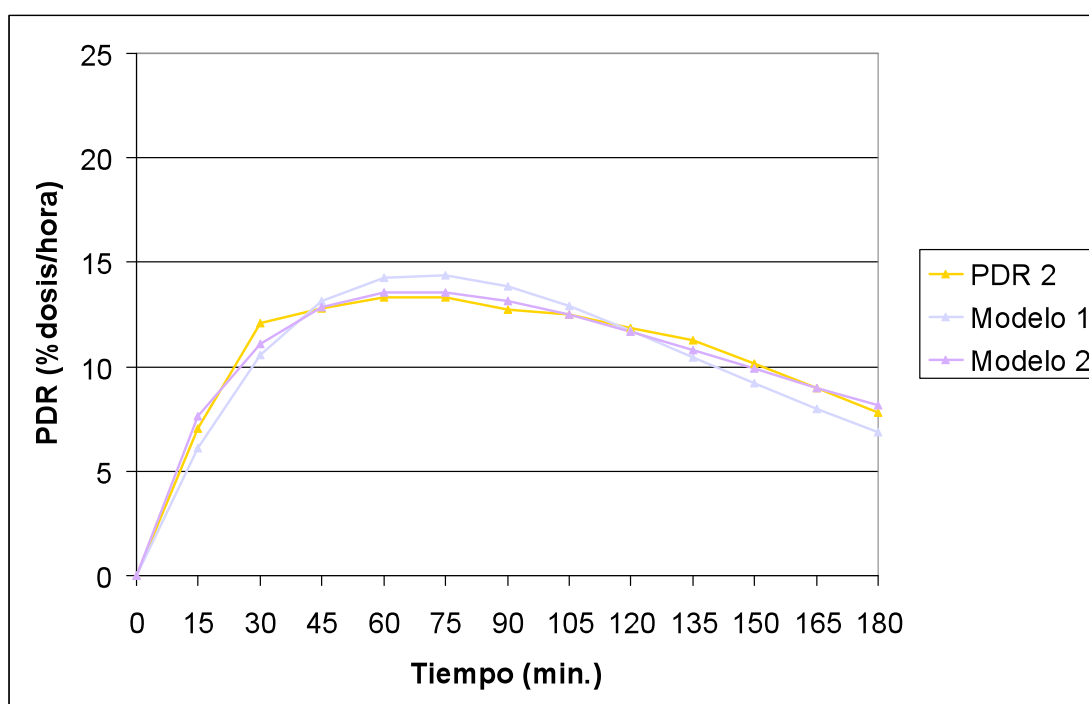
Gráfica 47: Sujeto 1, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



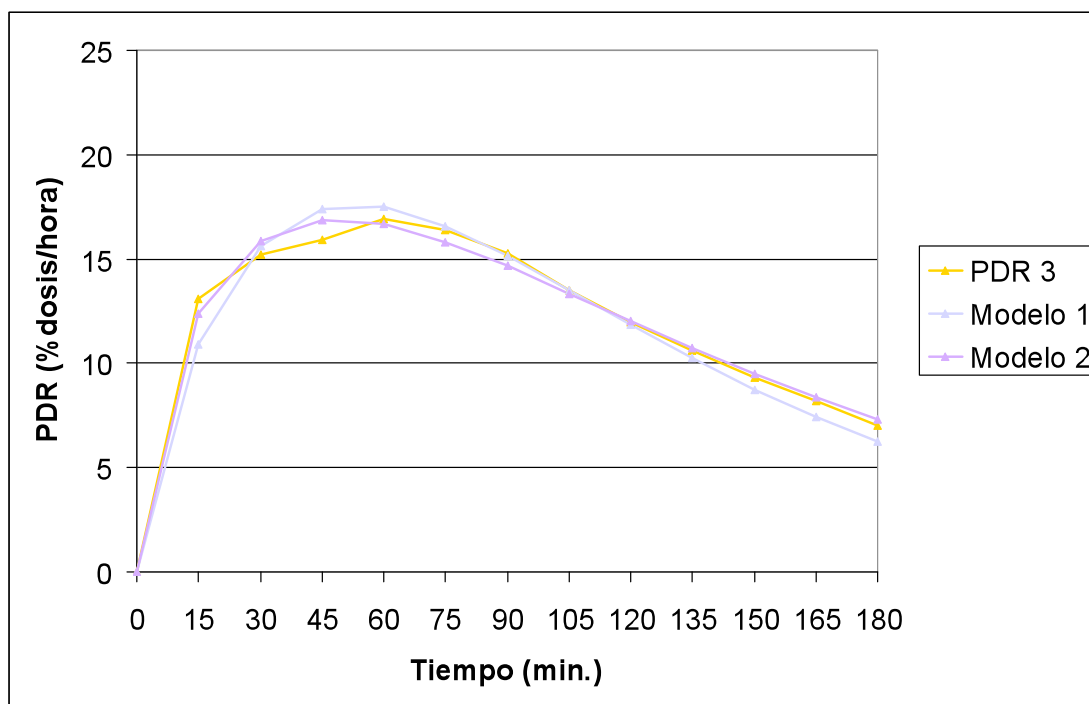
Gráfica 48: Sujeto 1, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



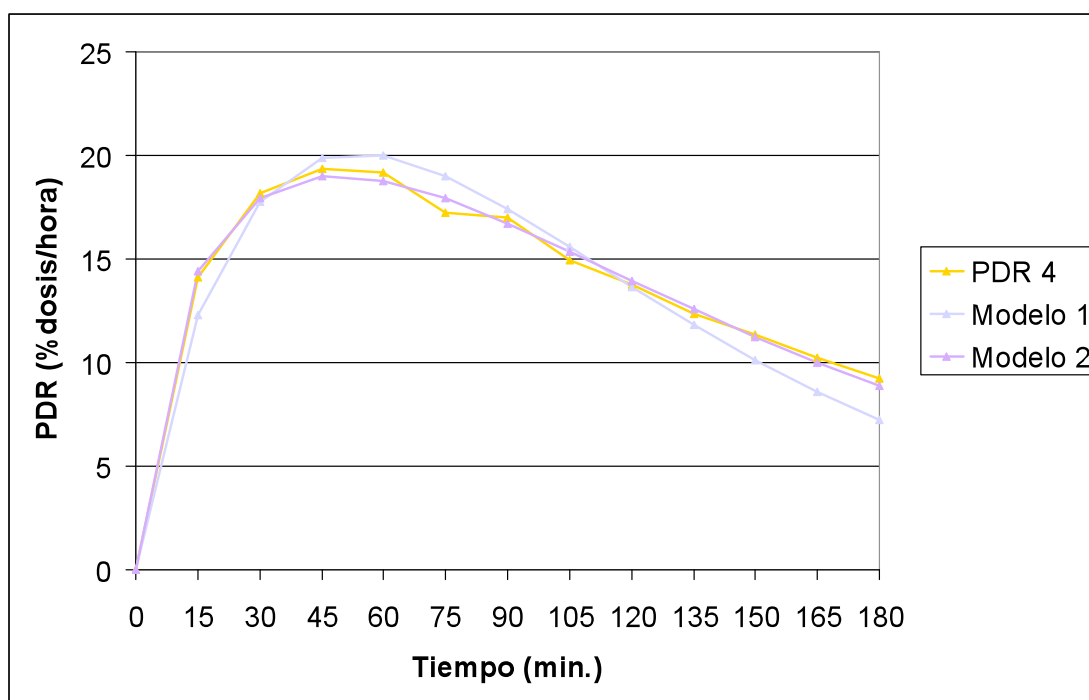
Gráfica 49: Sujeto 2, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



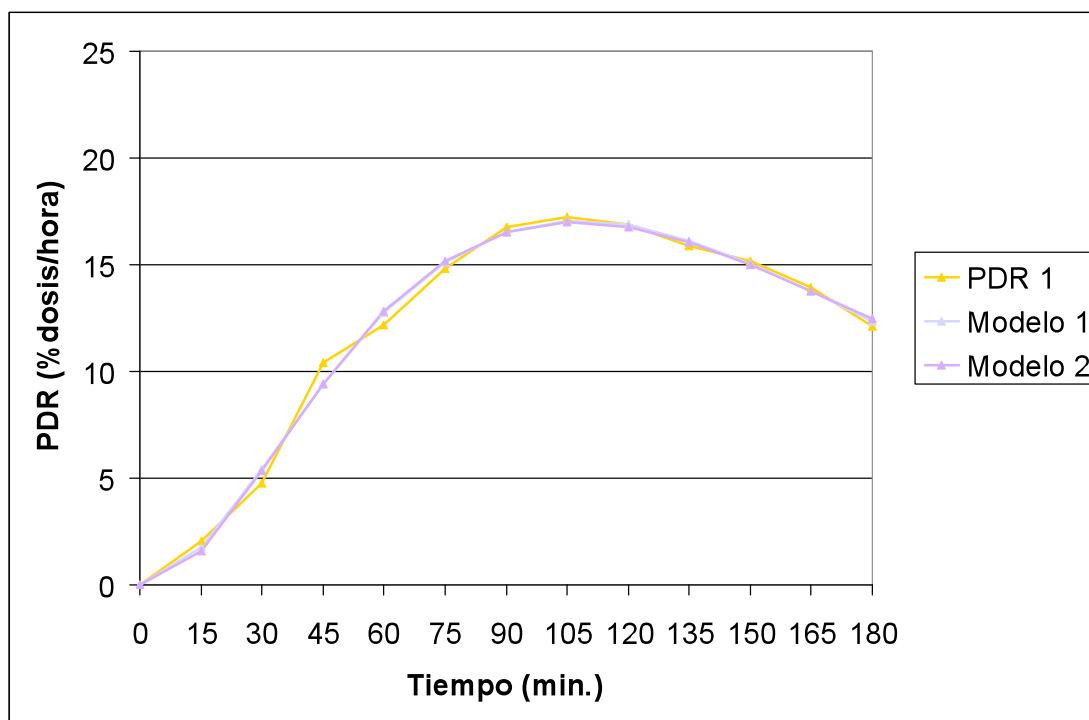
Gráfica 50: Sujeto 2, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



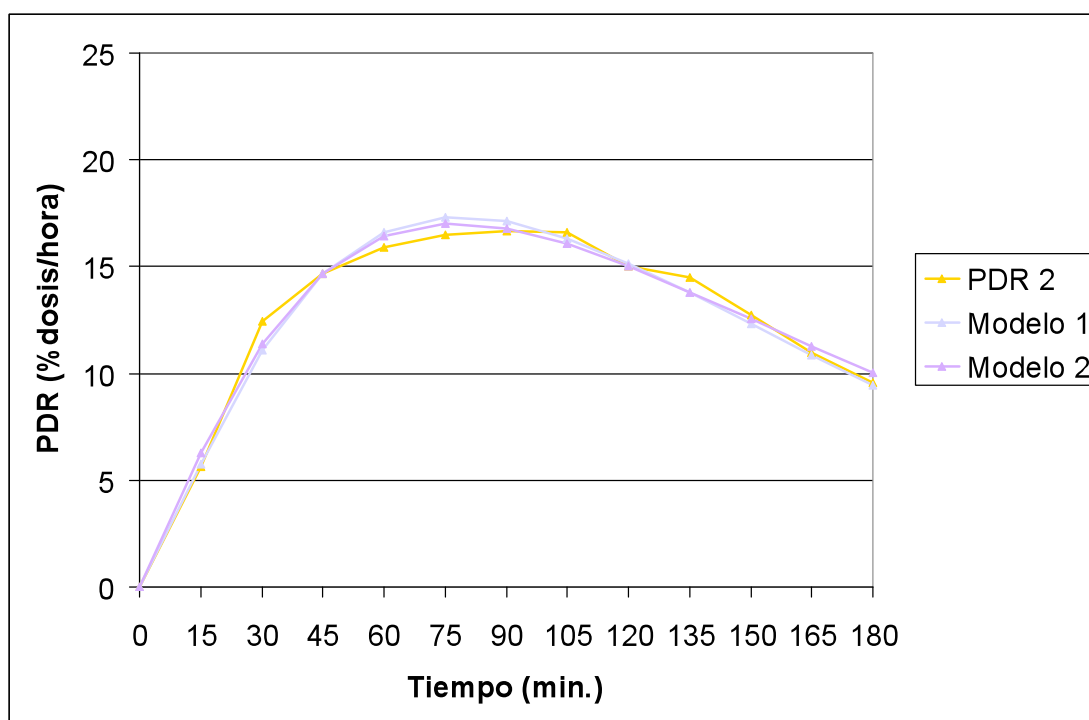
Gráfica 51: Sujeto 2, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



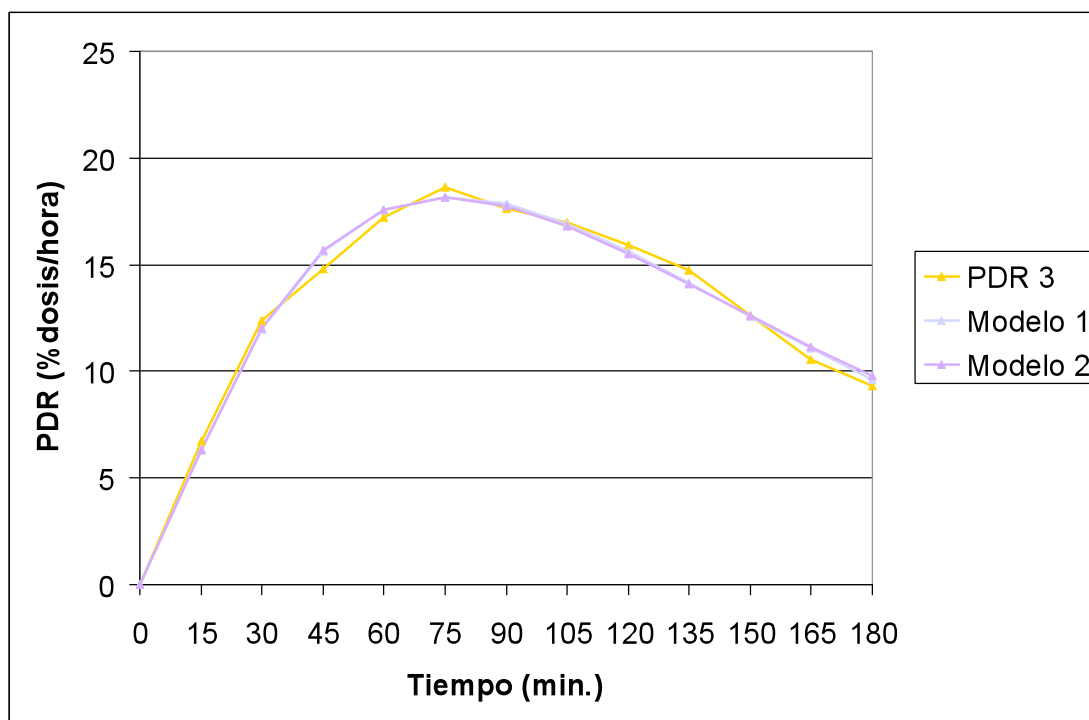
Gráfica 52: Sujeto 2, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



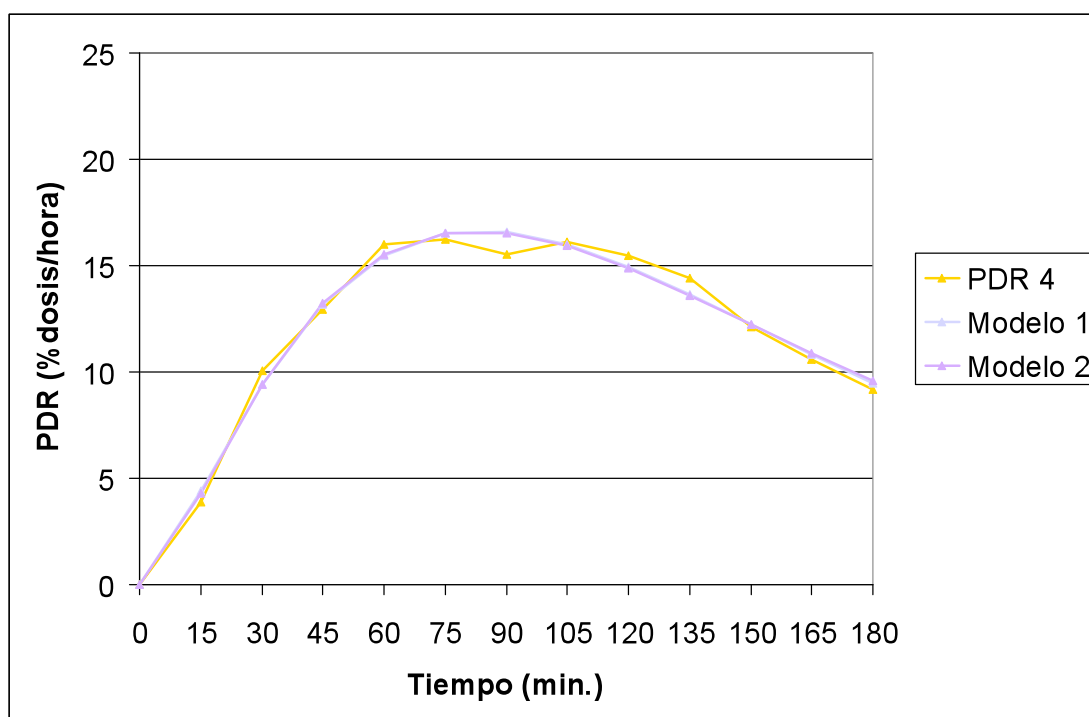
Gráfica 53: Sujeto 3, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



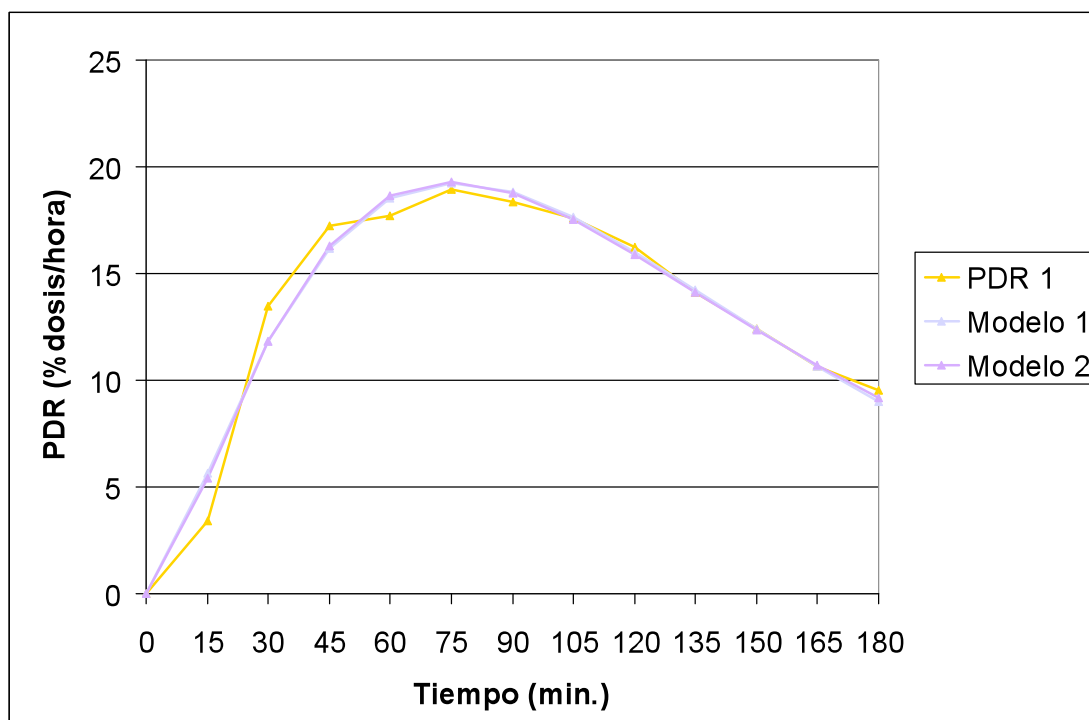
Gráfica 54: Sujeto 3, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



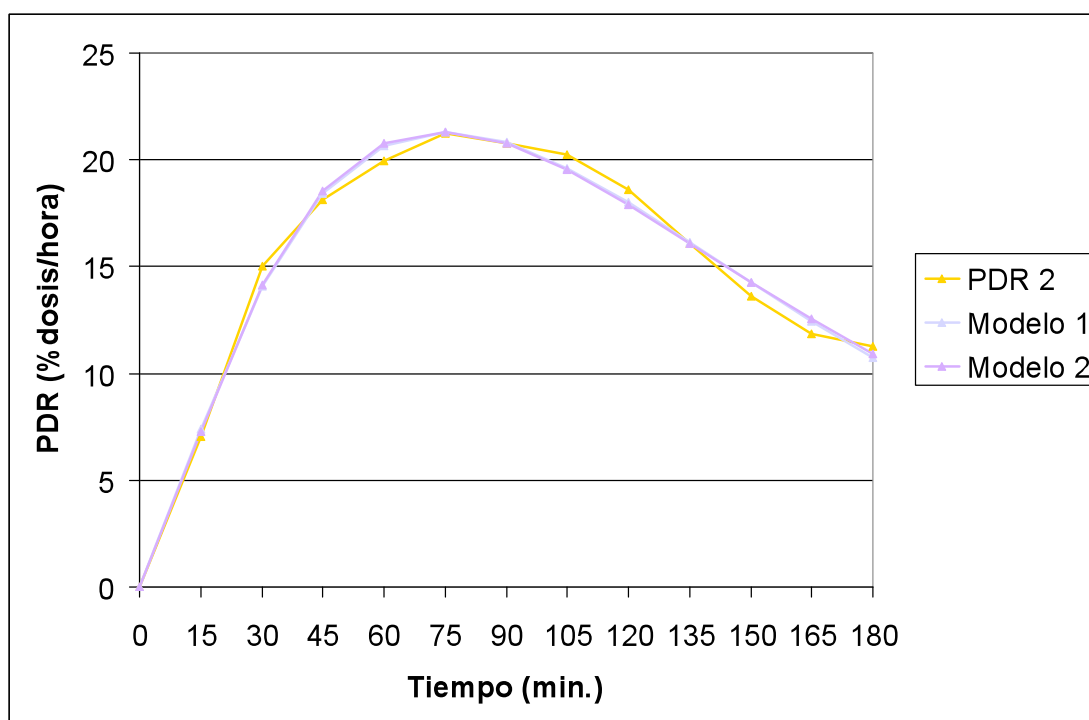
Gráfica 55: Sujeto 3, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



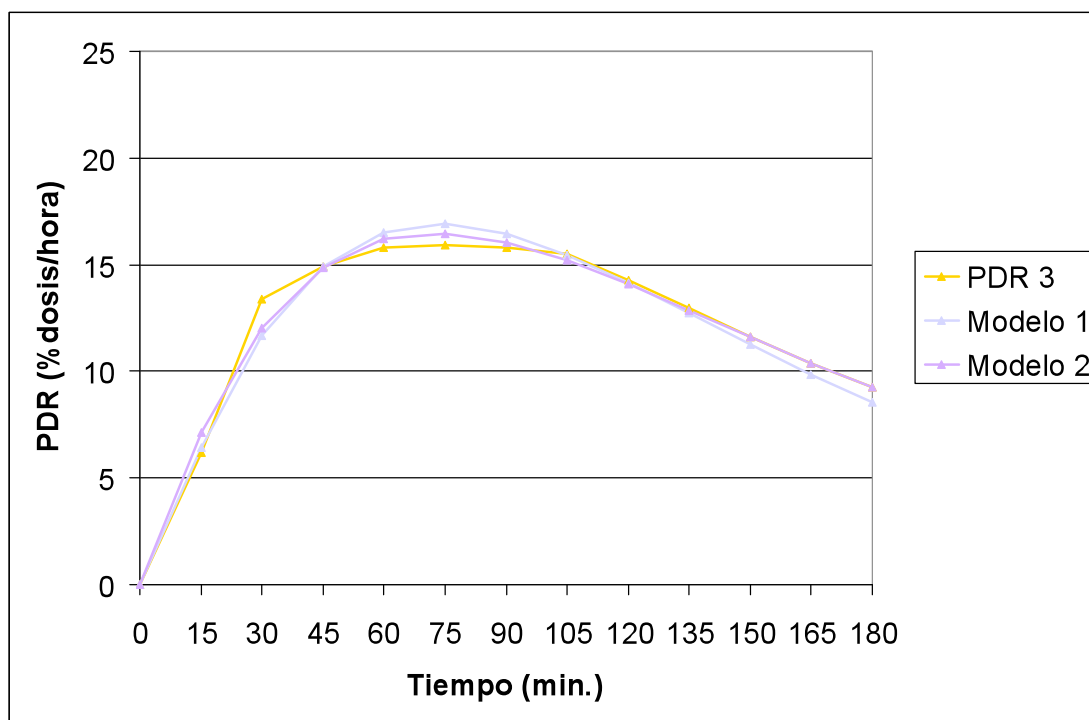
Gráfica 56: Sujeto 3, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



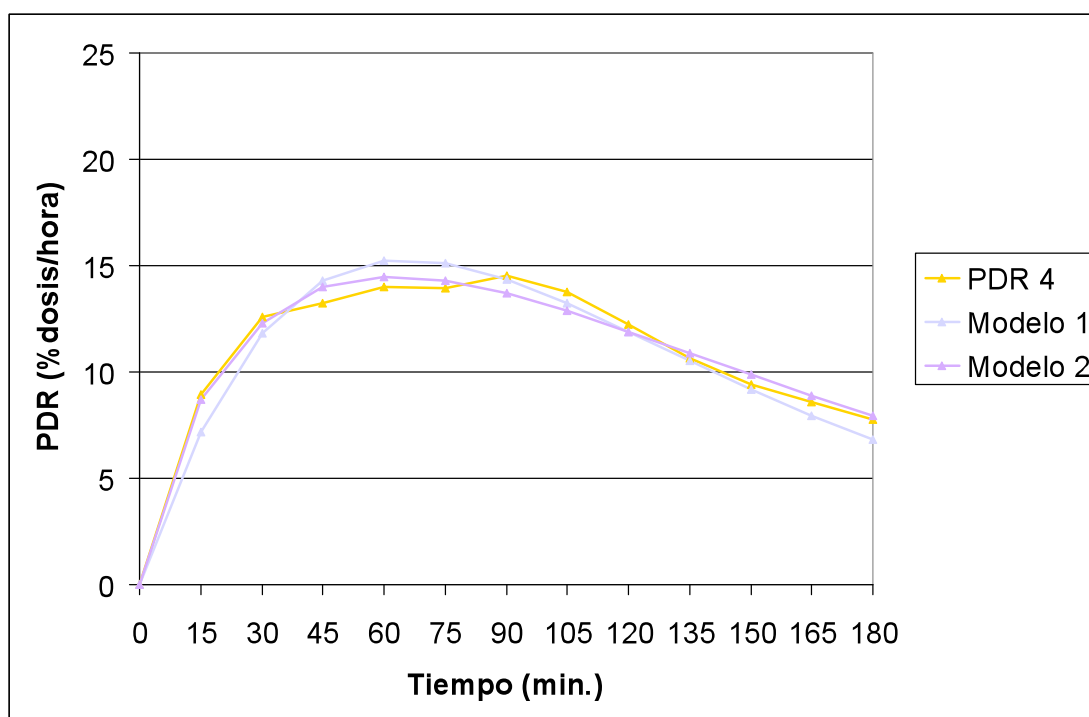
Gráfica 57: Sujeto 4, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



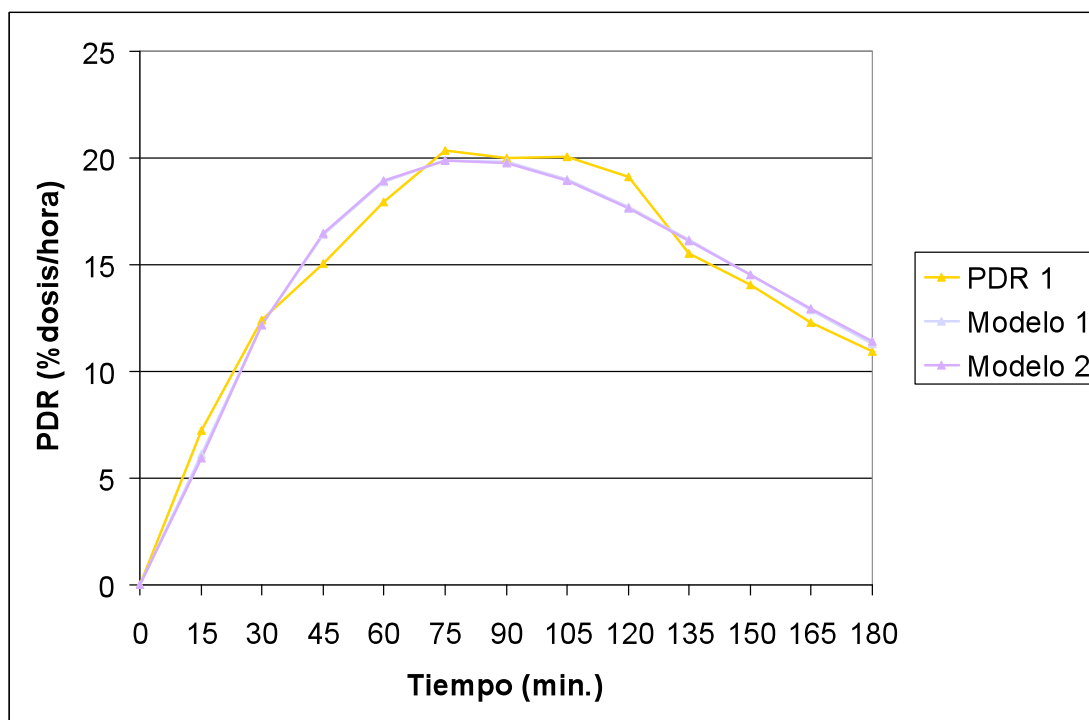
Gráfica 58: Sujeto 4, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



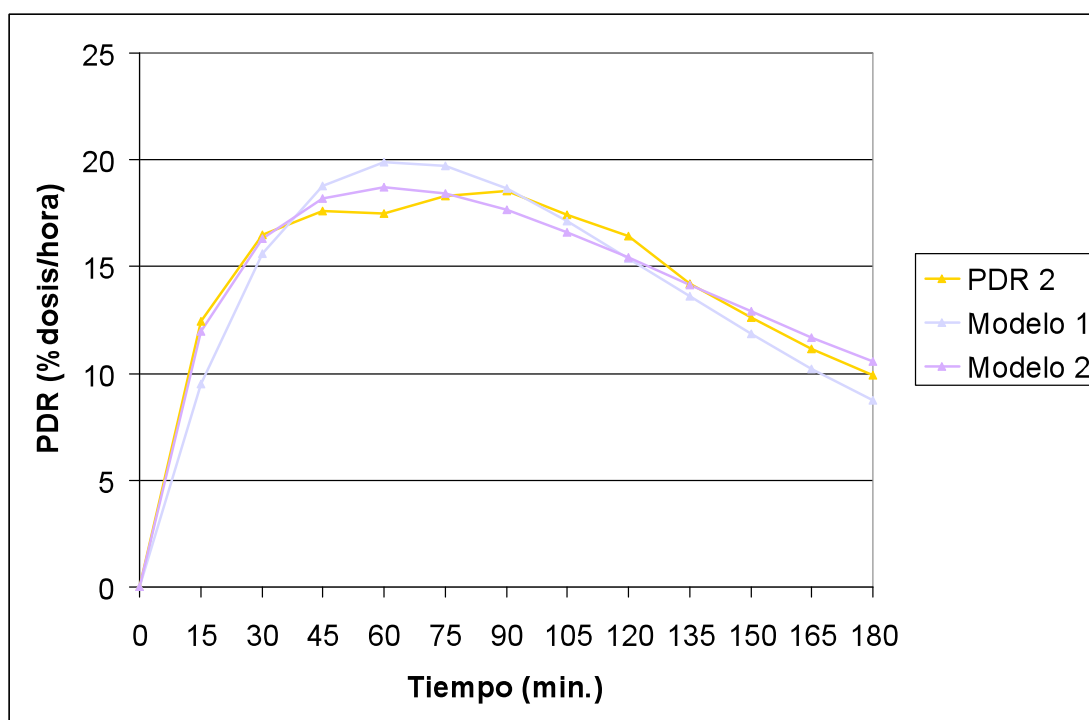
Gráfica 59: Sujeto 4, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



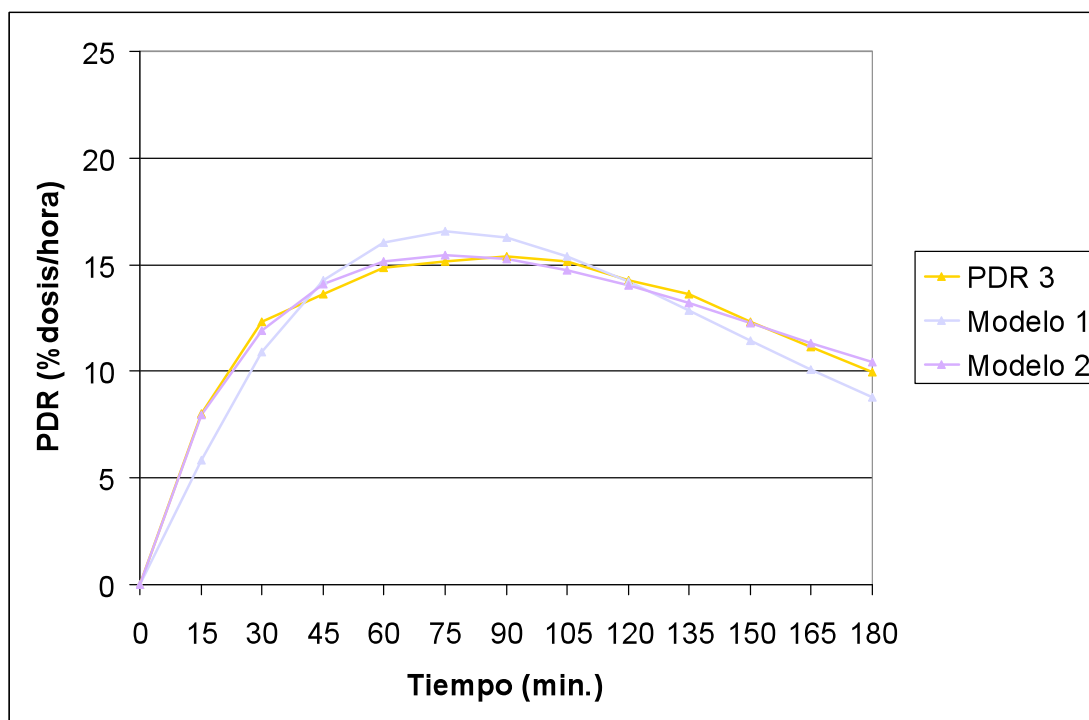
Gráfica 60: Sujeto 4, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



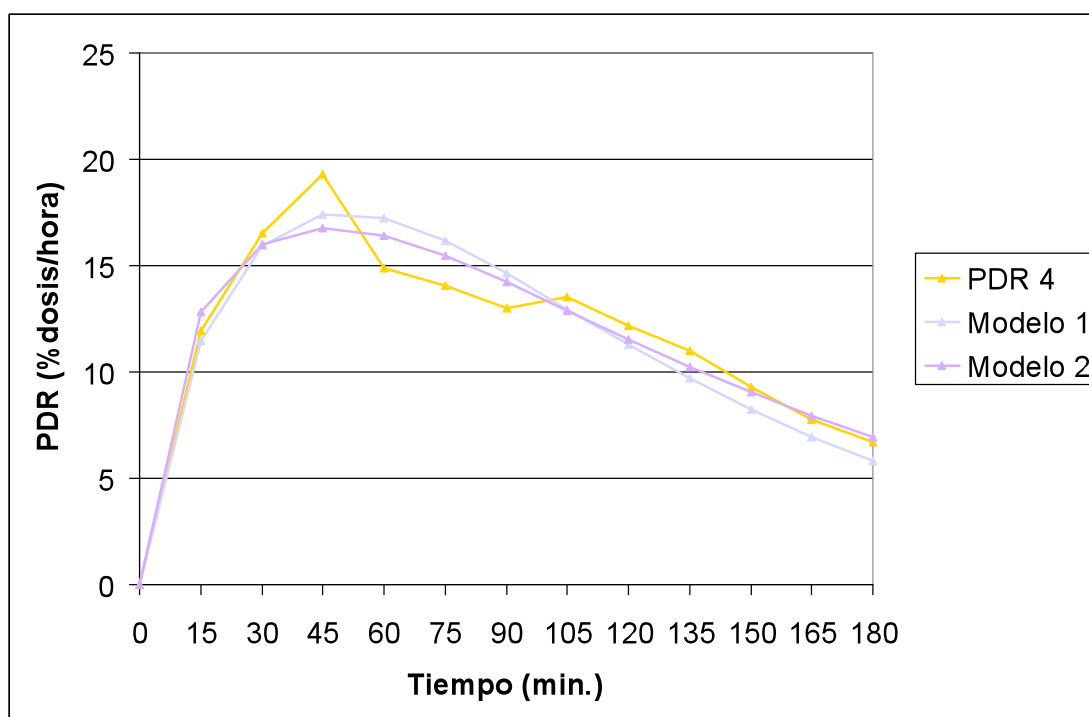
Gráfica 61: Sujeto 5, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



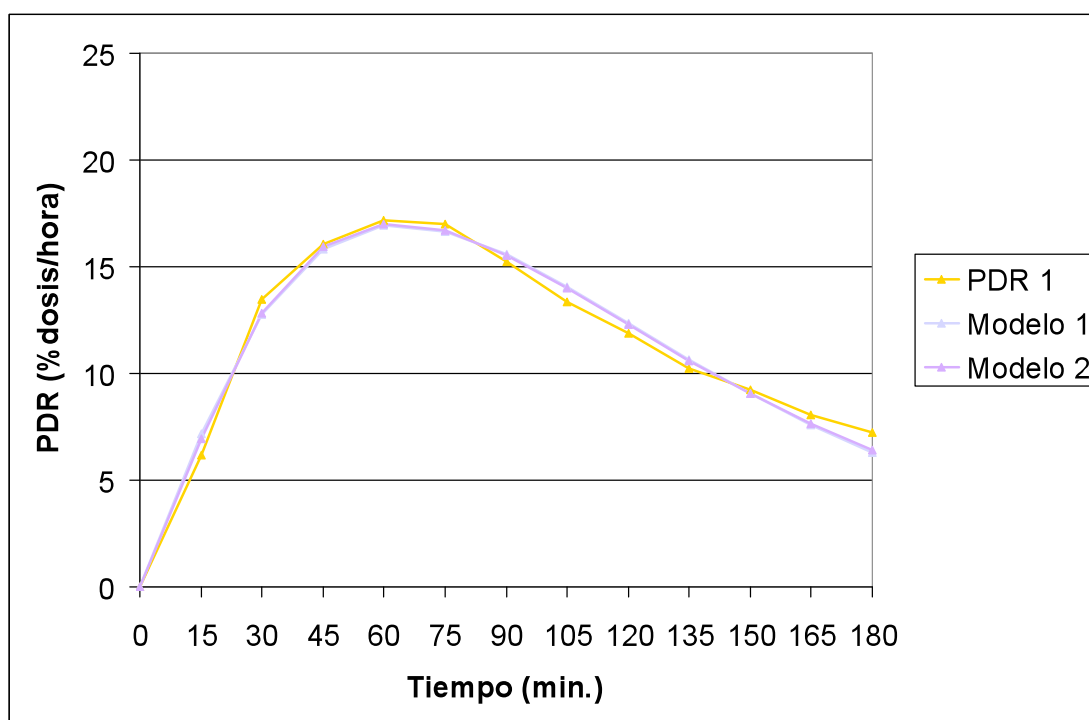
Gráfica 62: Sujeto 5, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



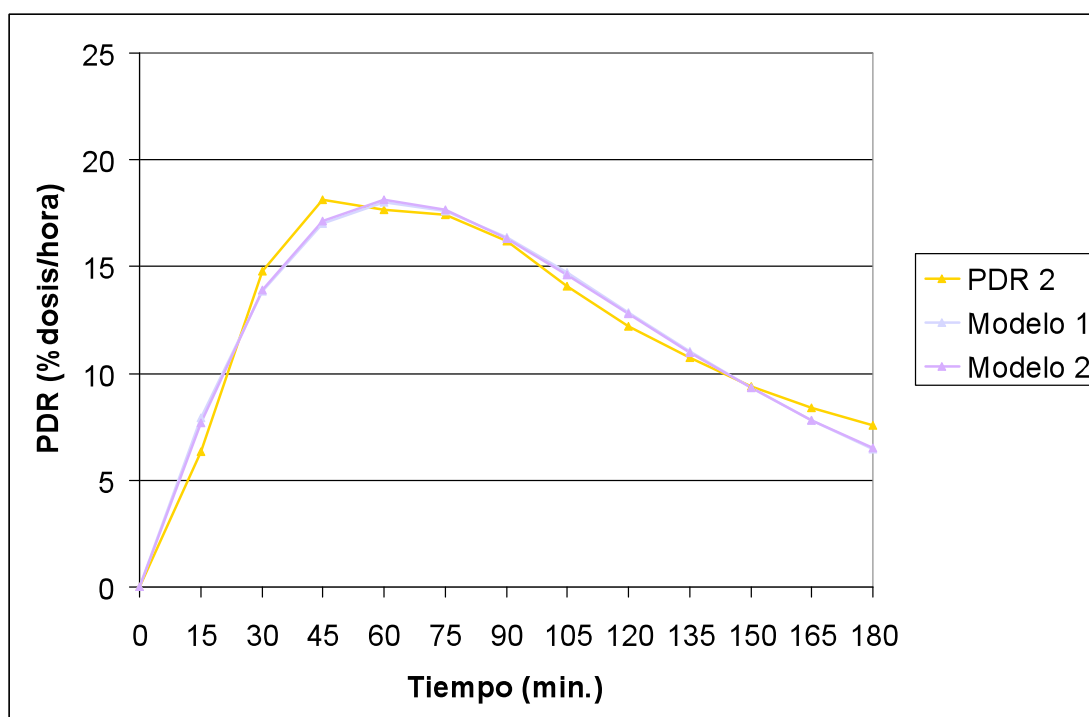
Gráfica 63: Sujeto 5, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



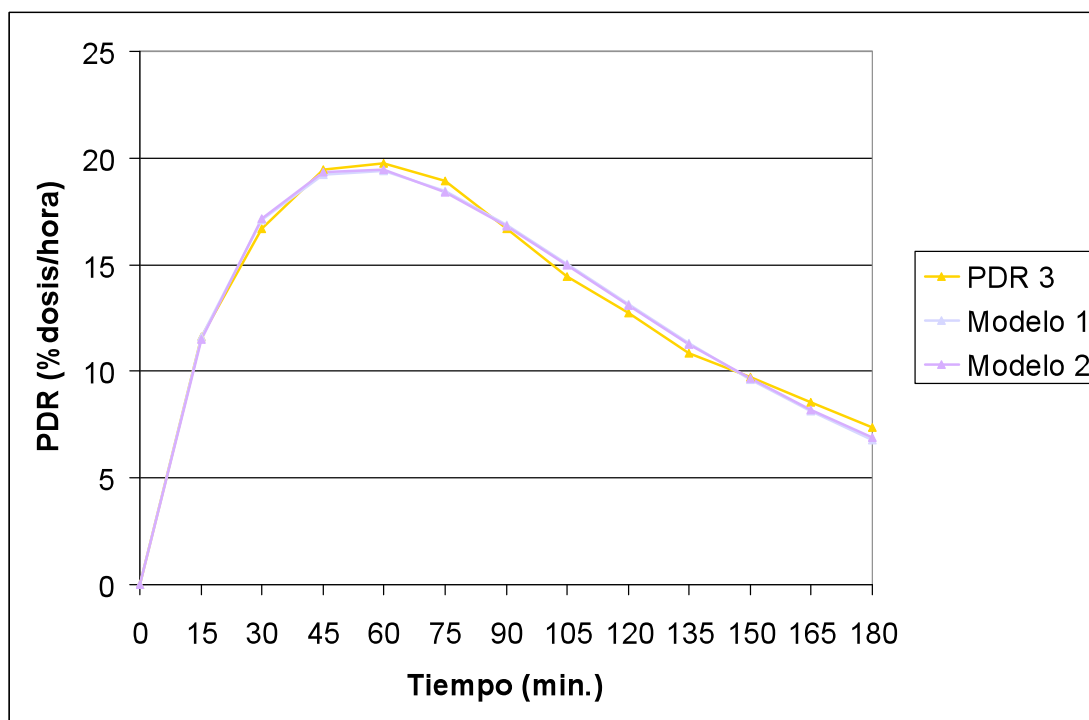
Gráfica 64: Sujeto 5, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



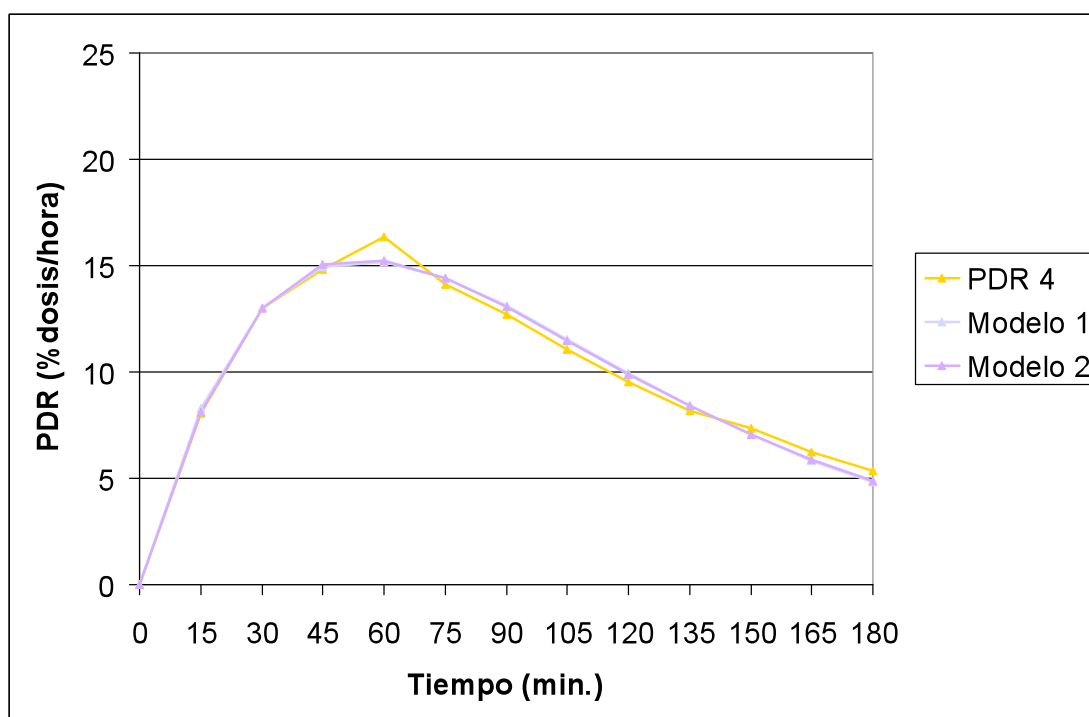
Gráfica 65: Sujeto 6, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



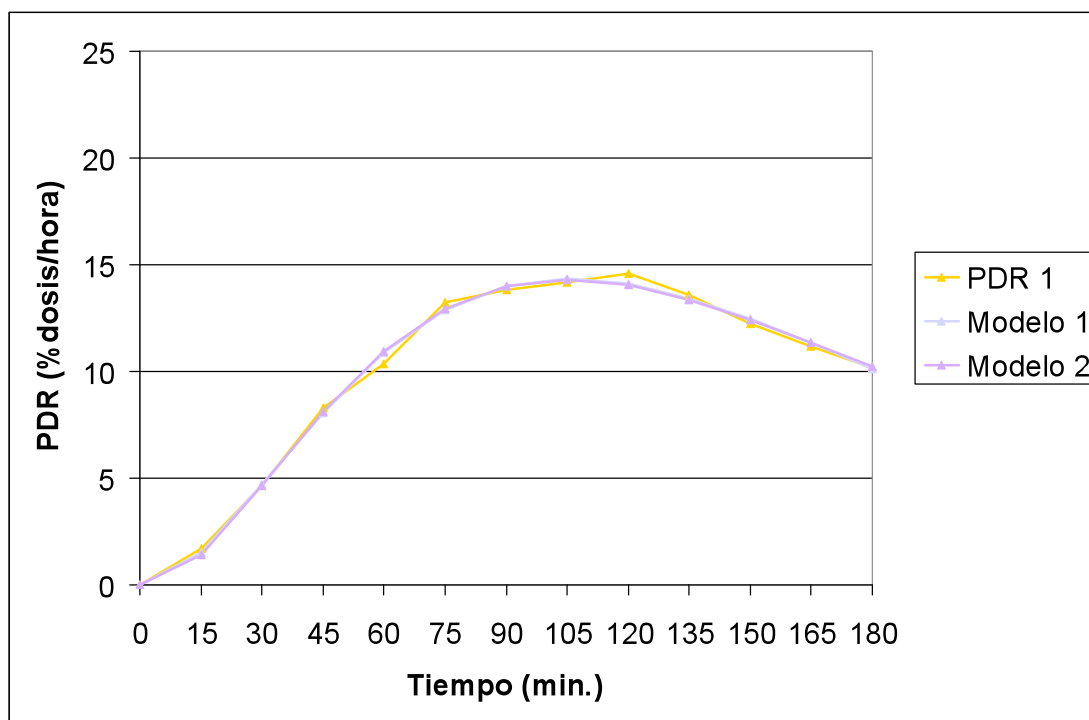
Gráfica 66: Sujeto 6, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



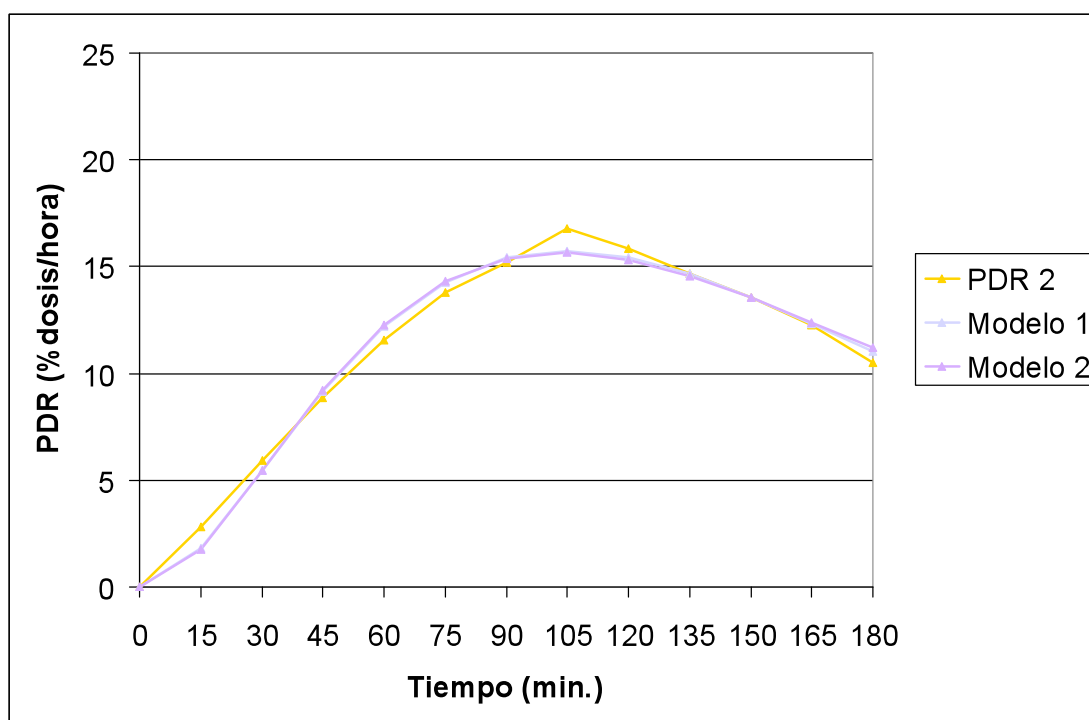
Gráfica 67: Sujeto 6, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



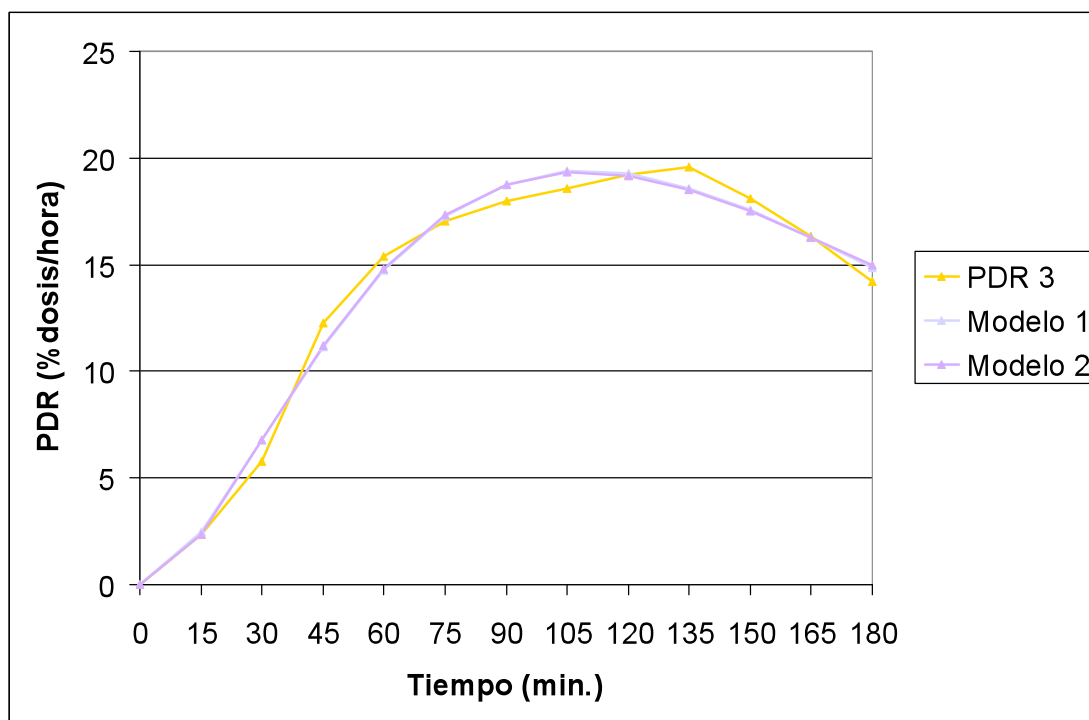
Gráfica 68: Sujeto 6, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



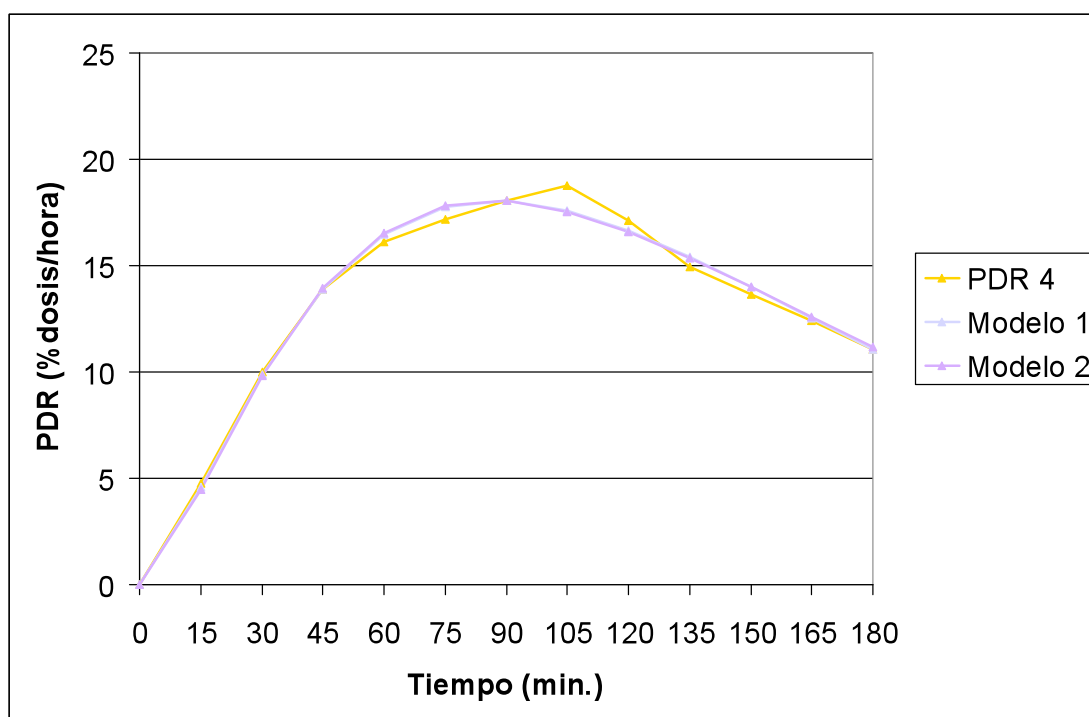
Gráfica 69: Sujeto 7, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



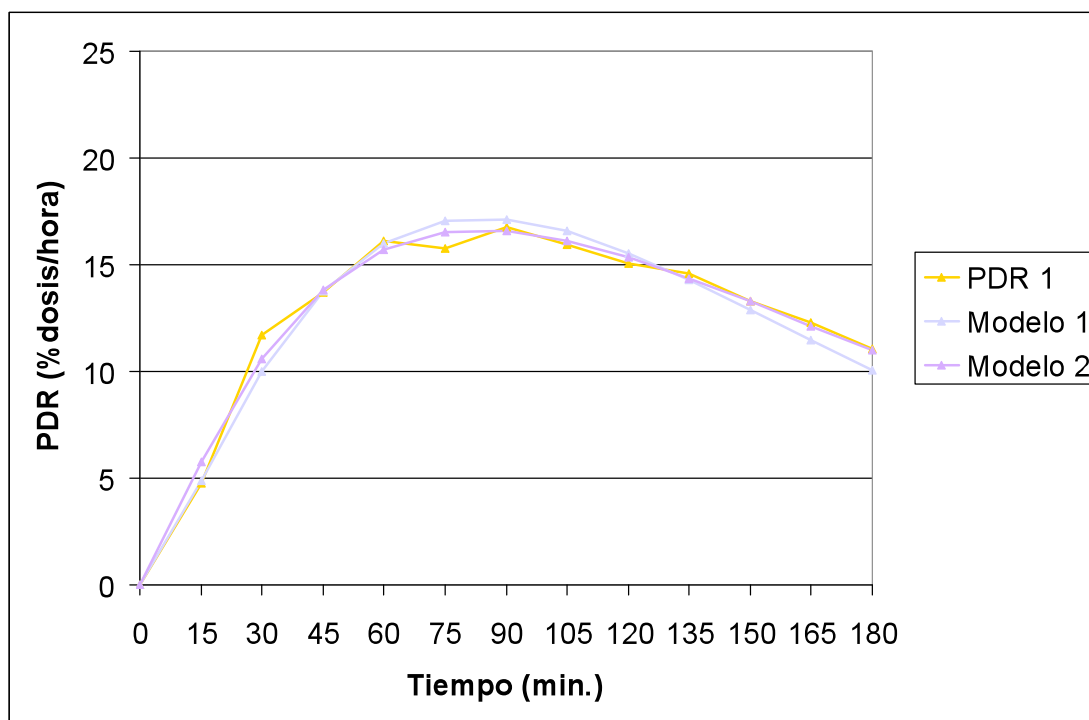
Gráfica 70: Sujeto 7, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



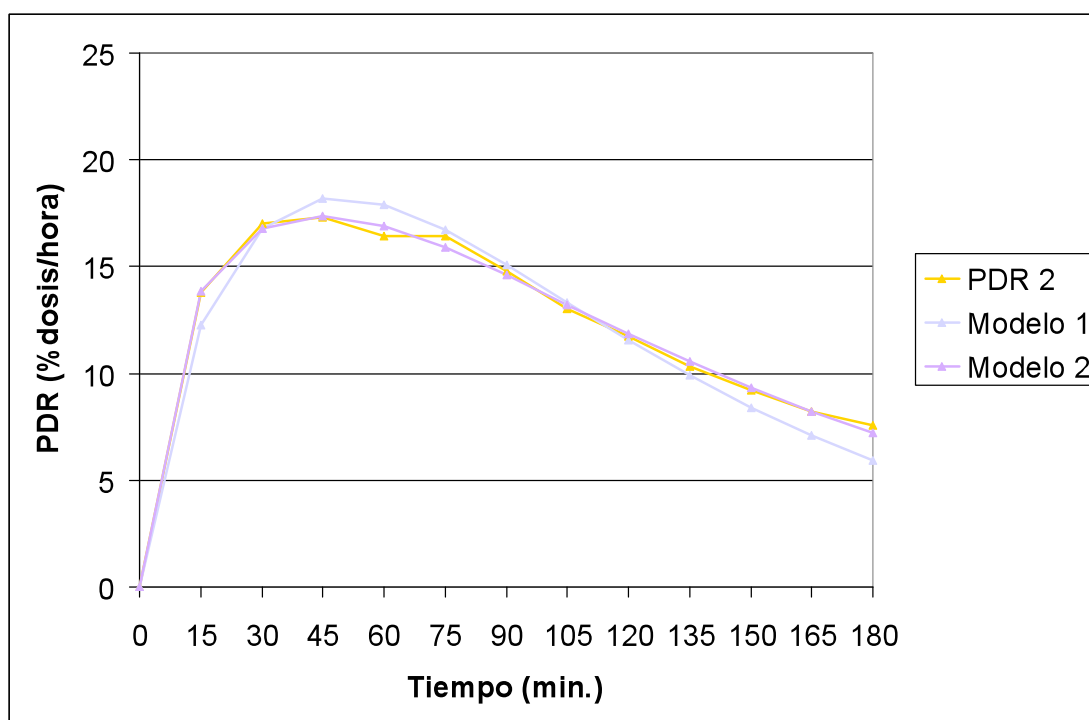
Gráfica 71: Sujeto 7, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



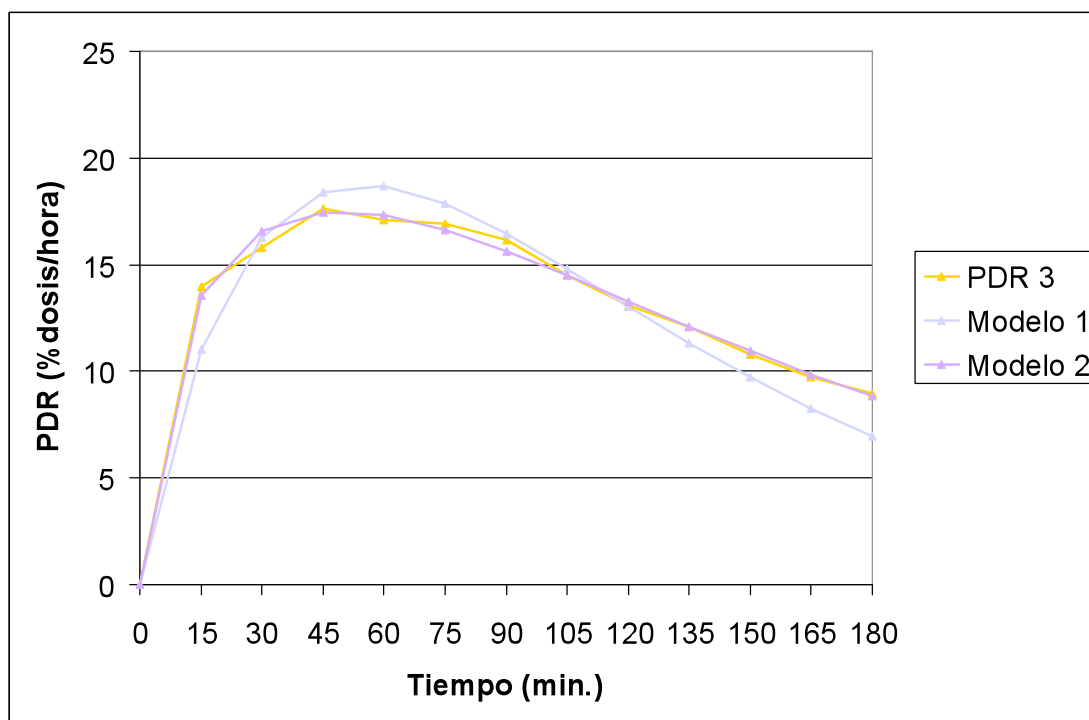
Gráfica 72: Sujeto 7, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



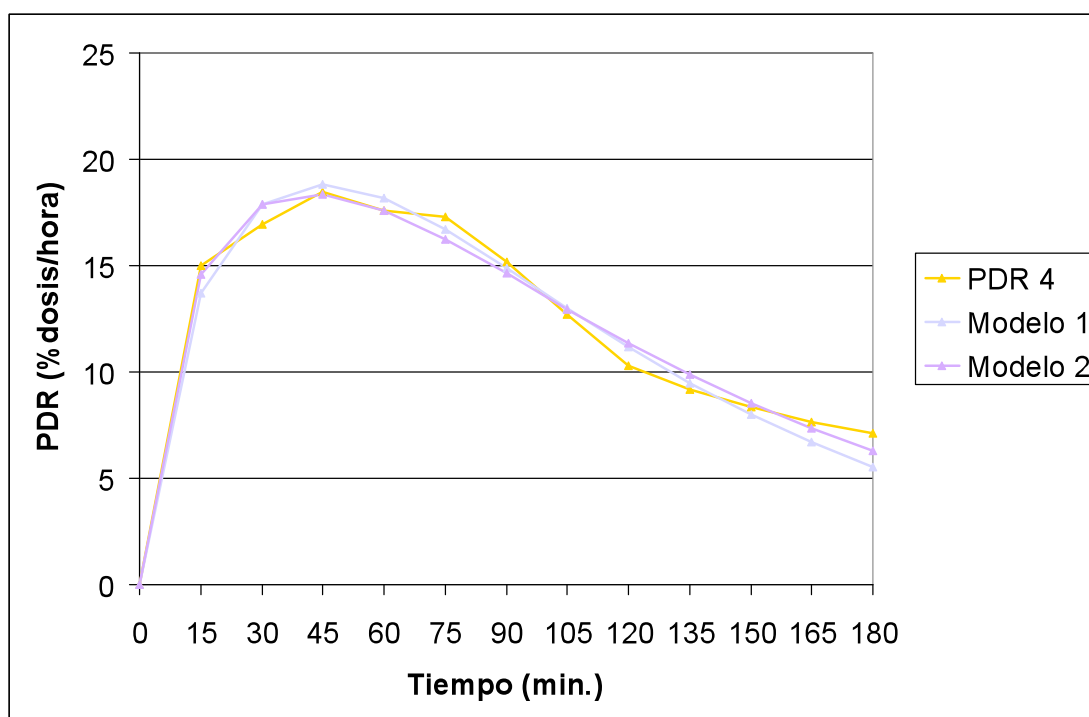
Gráfica 73: Sujeto 8, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



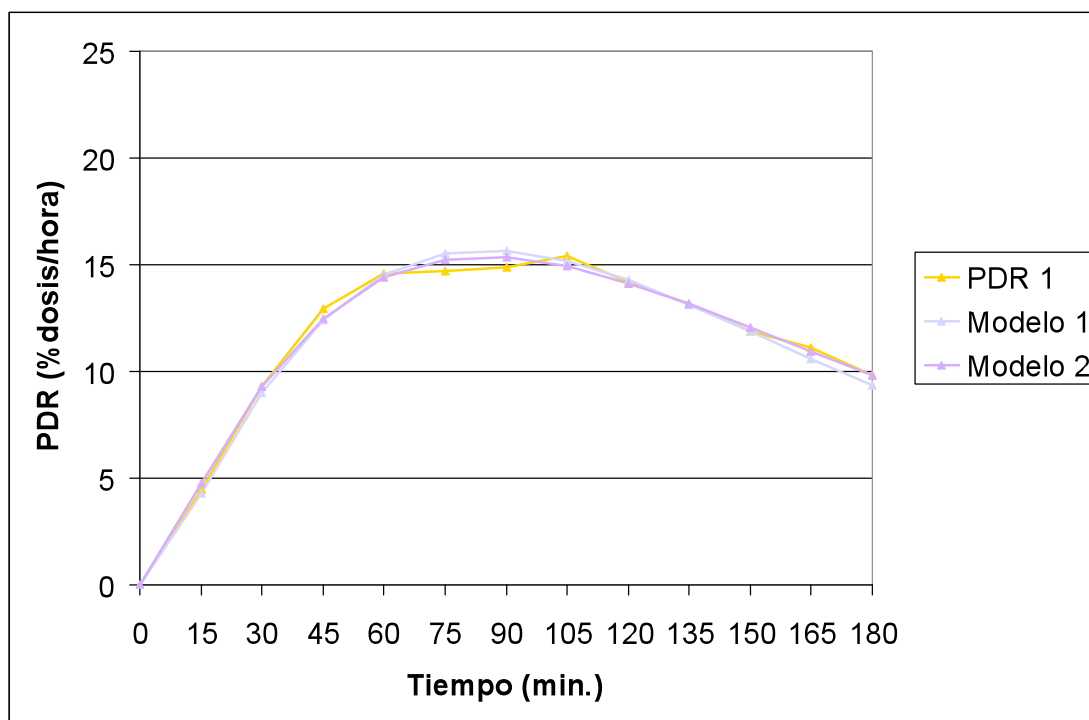
Gráfica 74: Sujeto 8, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



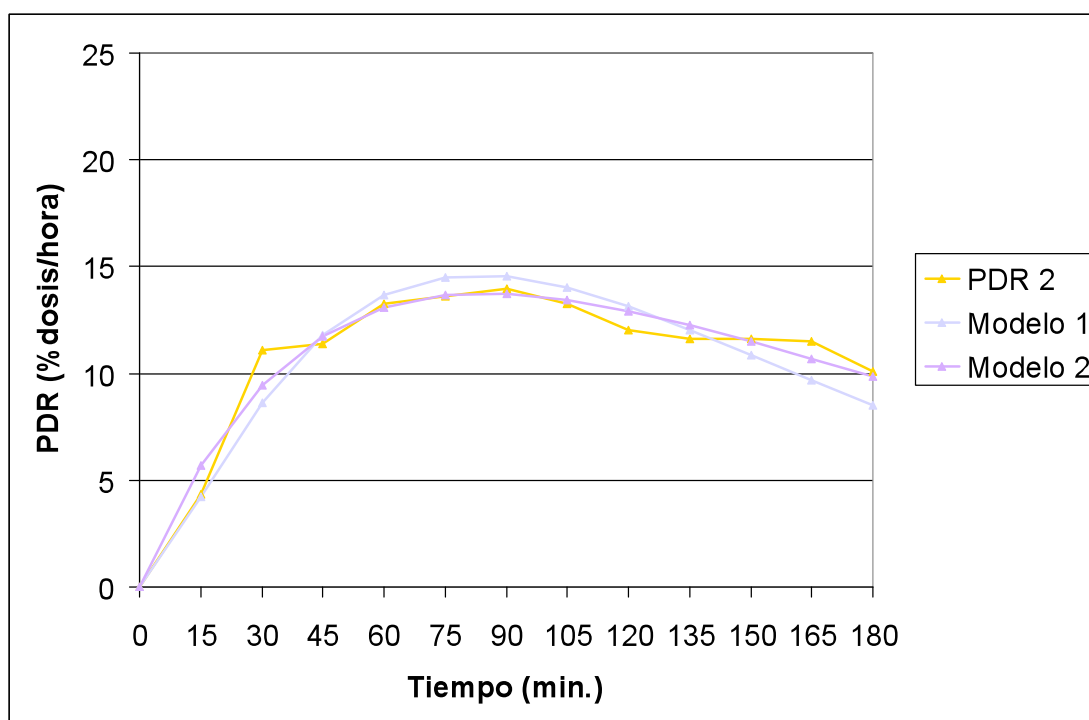
Gráfica 75: Sujeto 8, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



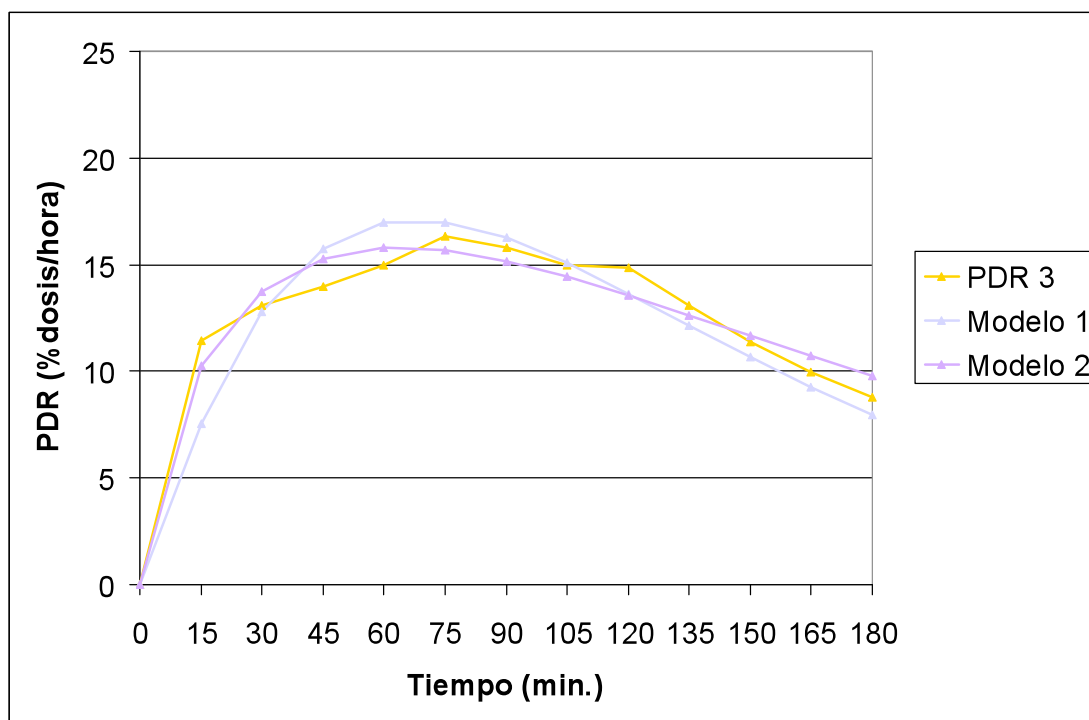
Gráfica 76: Sujeto 8, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



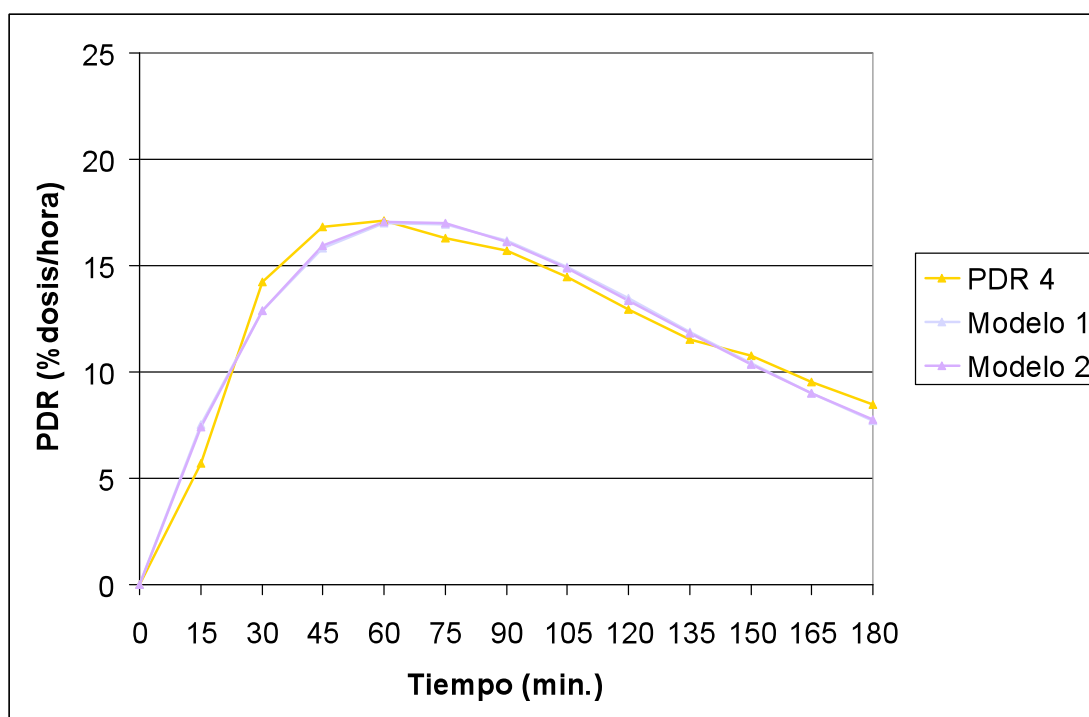
Gráfica 77: Sujeto 9, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



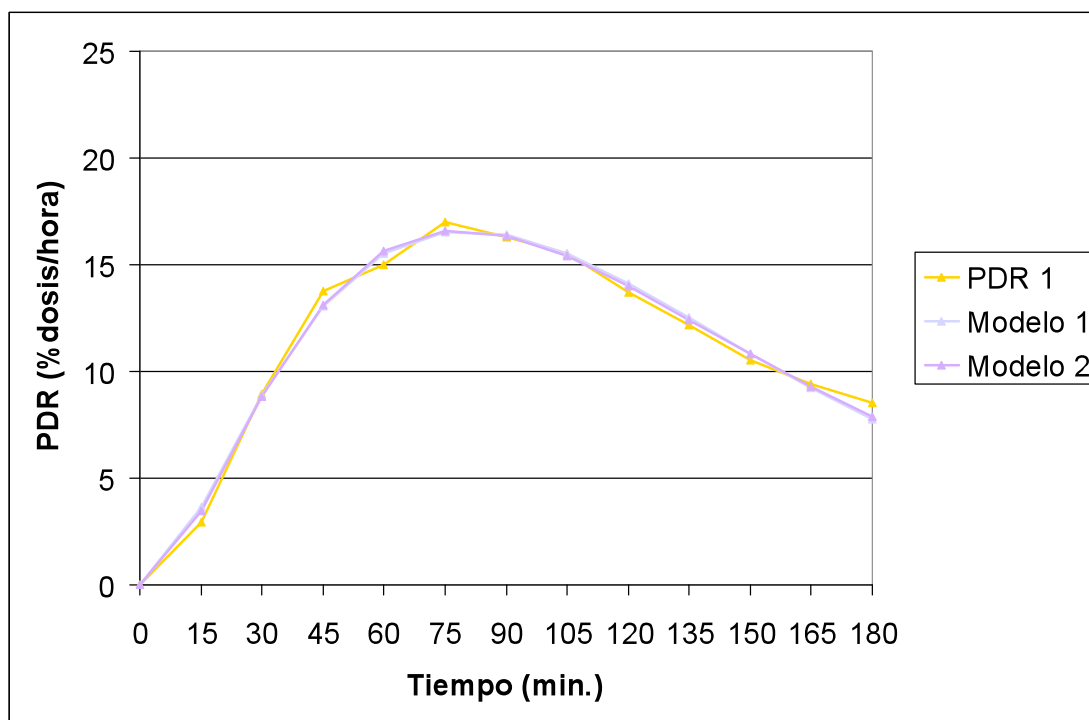
Gráfica 78: Sujeto 9, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



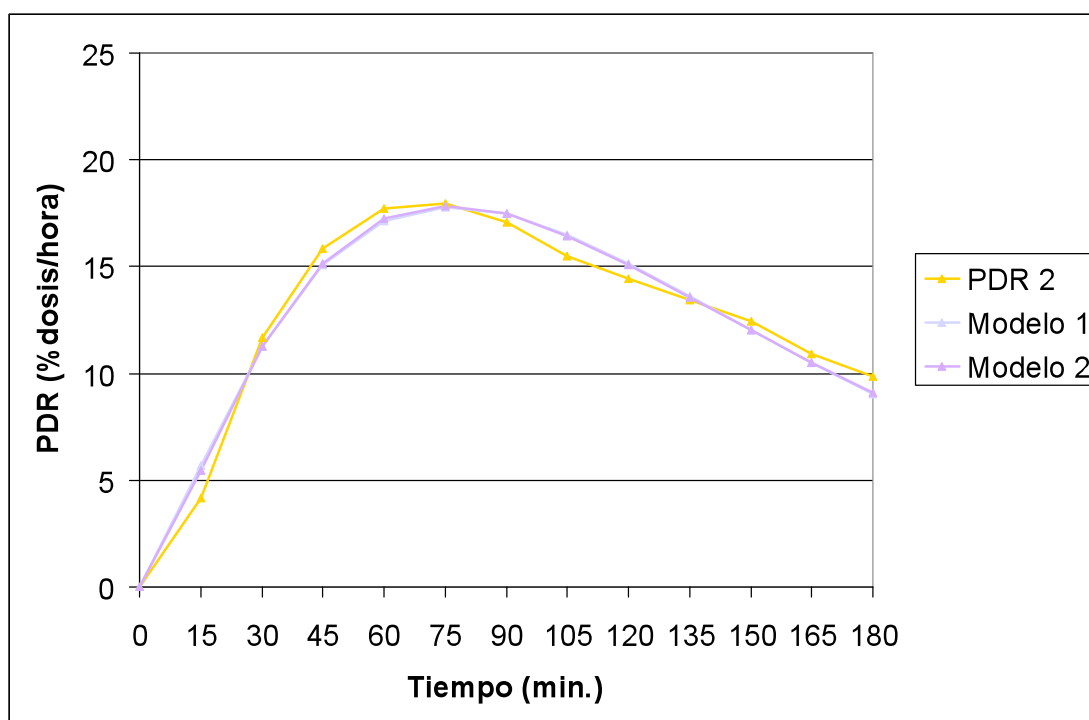
Gráfica 79: Sujeto 9, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



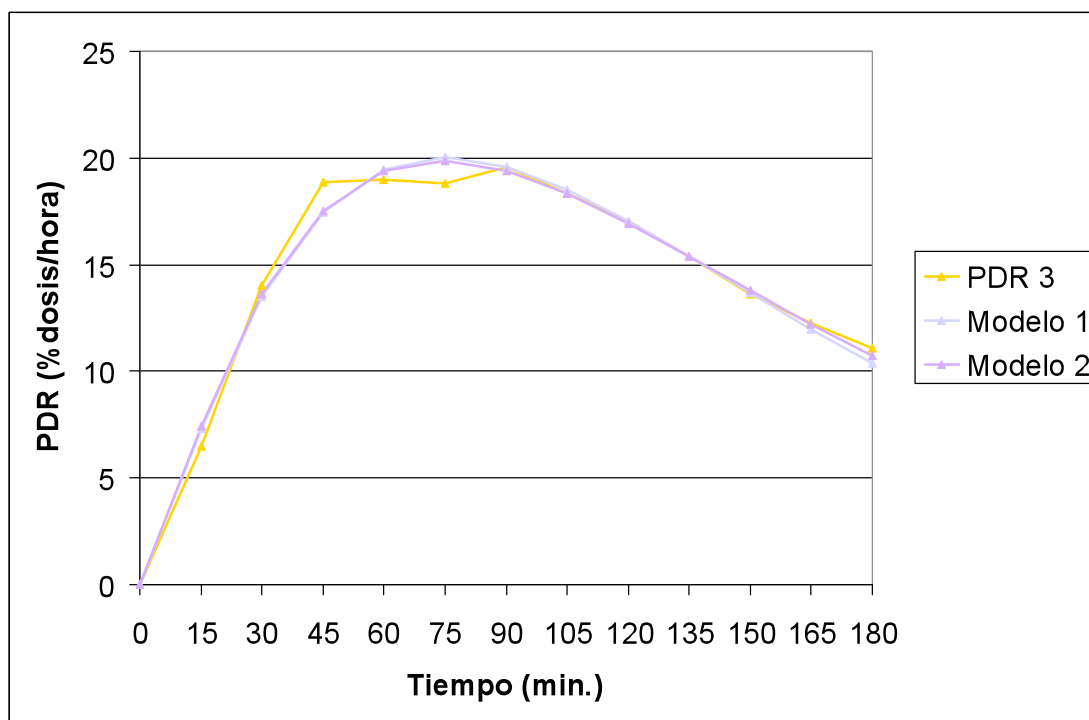
Gráfica 80: Sujeto 9, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



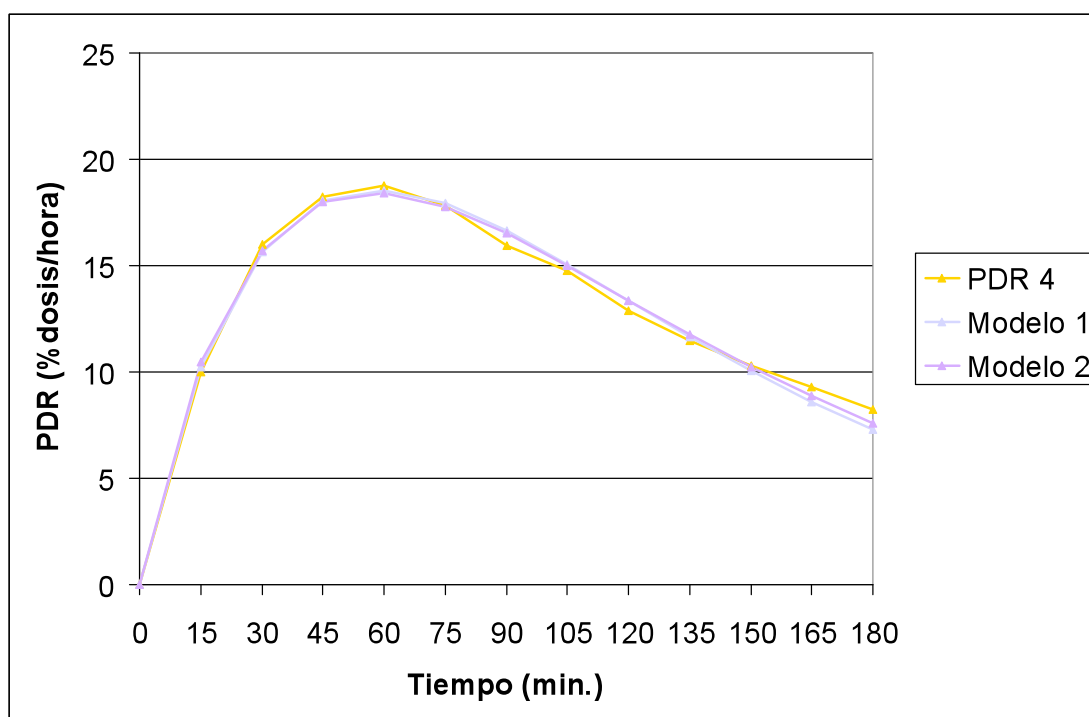
Gráfica 81: Sujeto 10, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



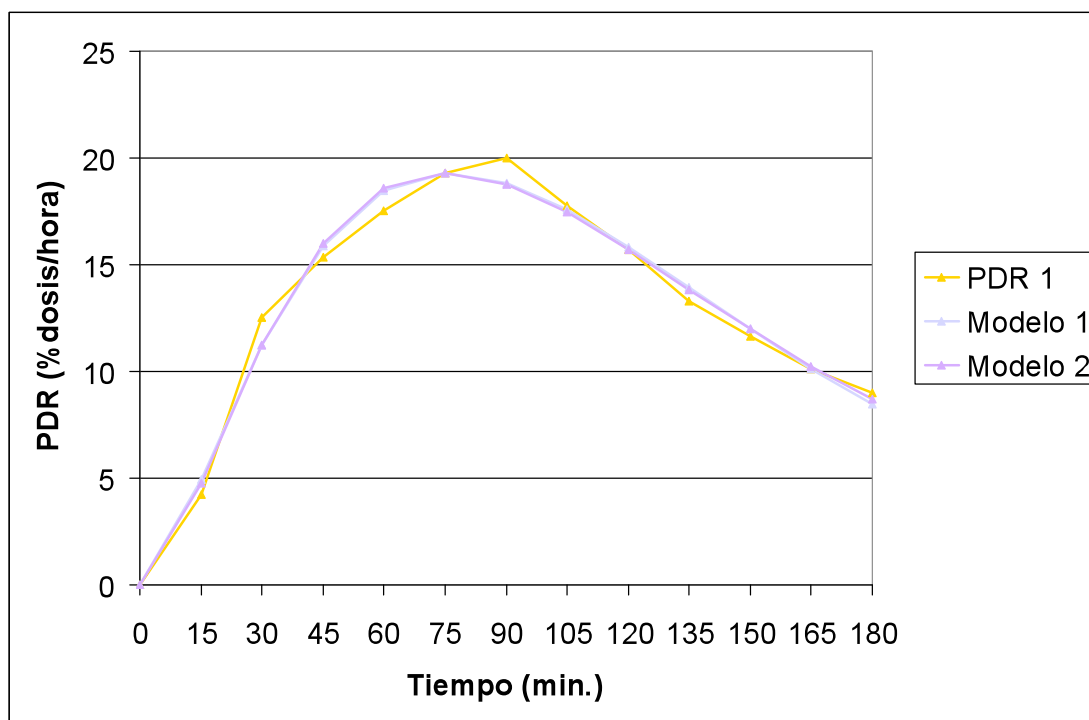
Gráfica 82: Sujeto 10, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



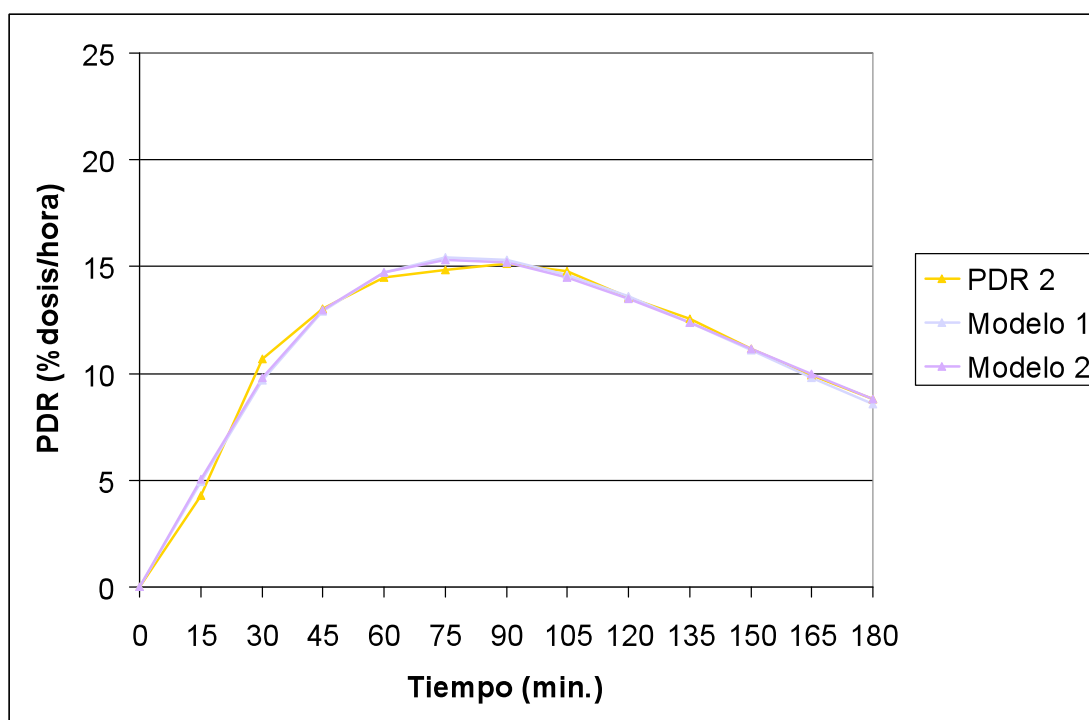
Gráfica 83: Sujeto 10, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



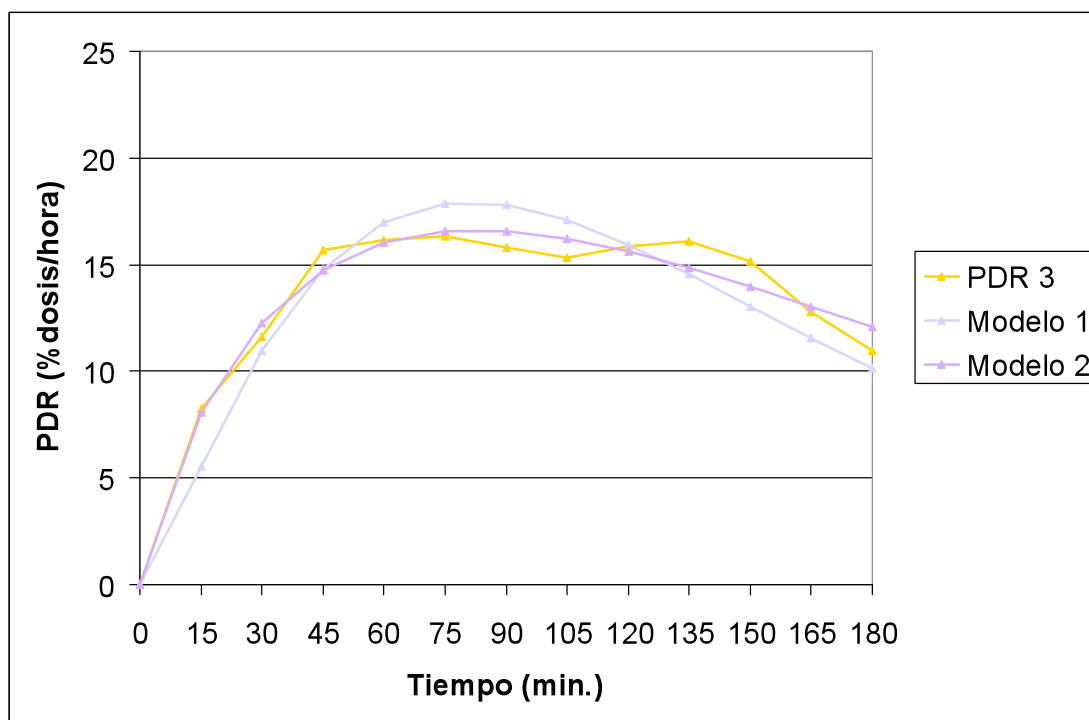
Gráfica 84: Sujeto 10, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



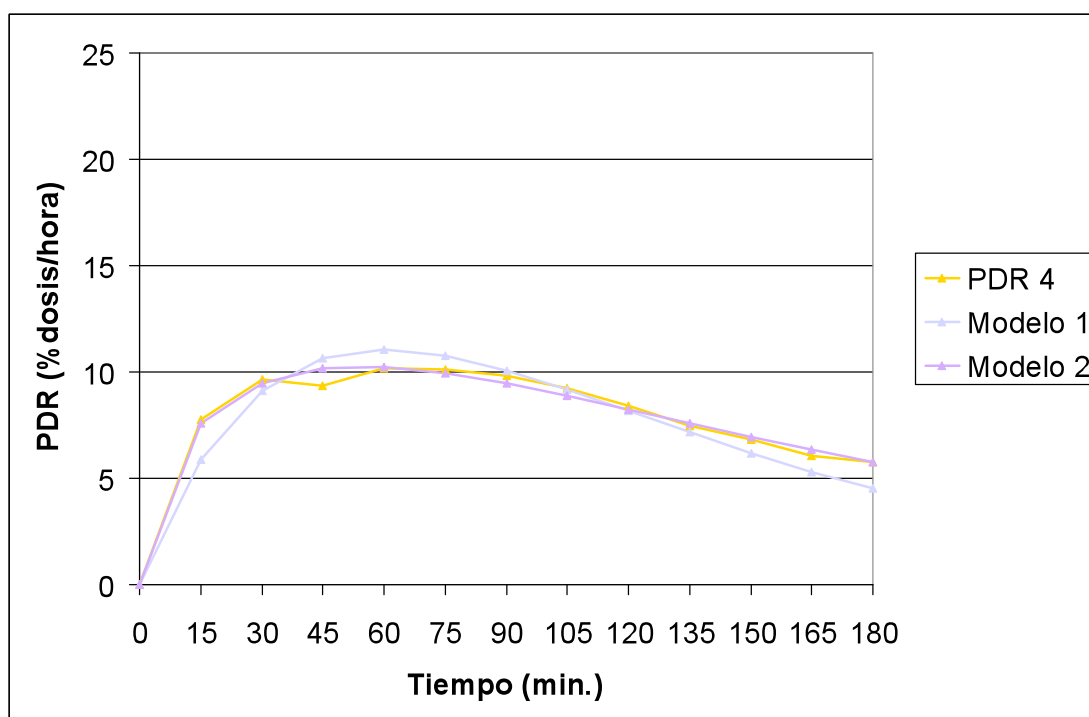
Gráfica 85: Sujeto 11, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



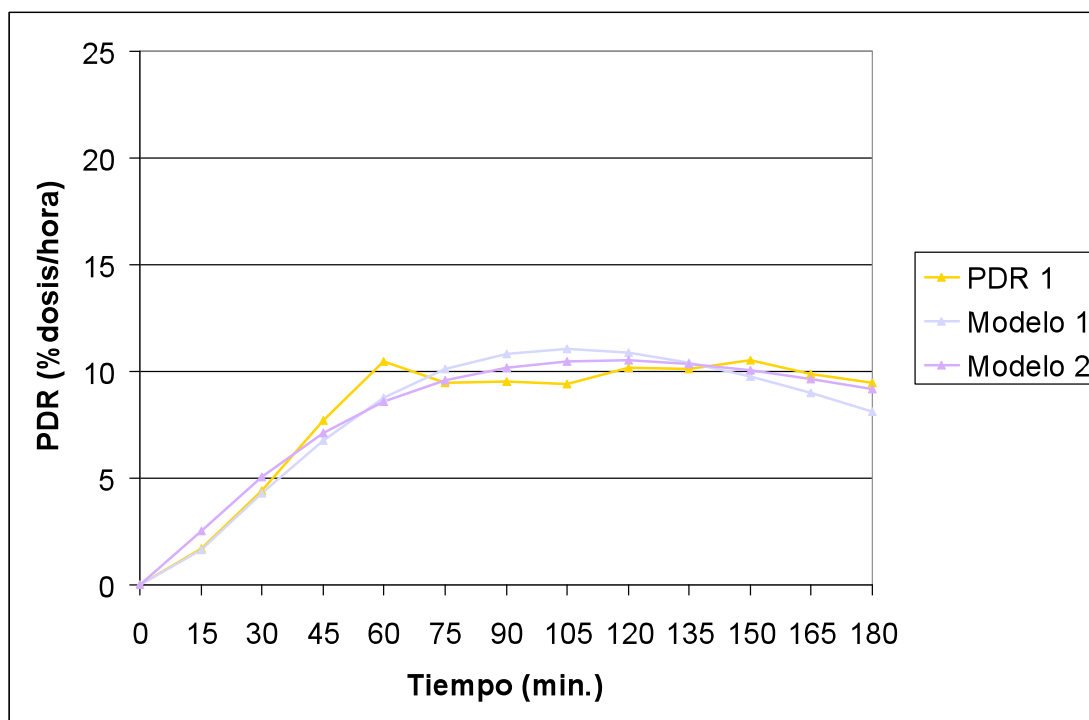
Gráfica 86: Sujeto 11, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



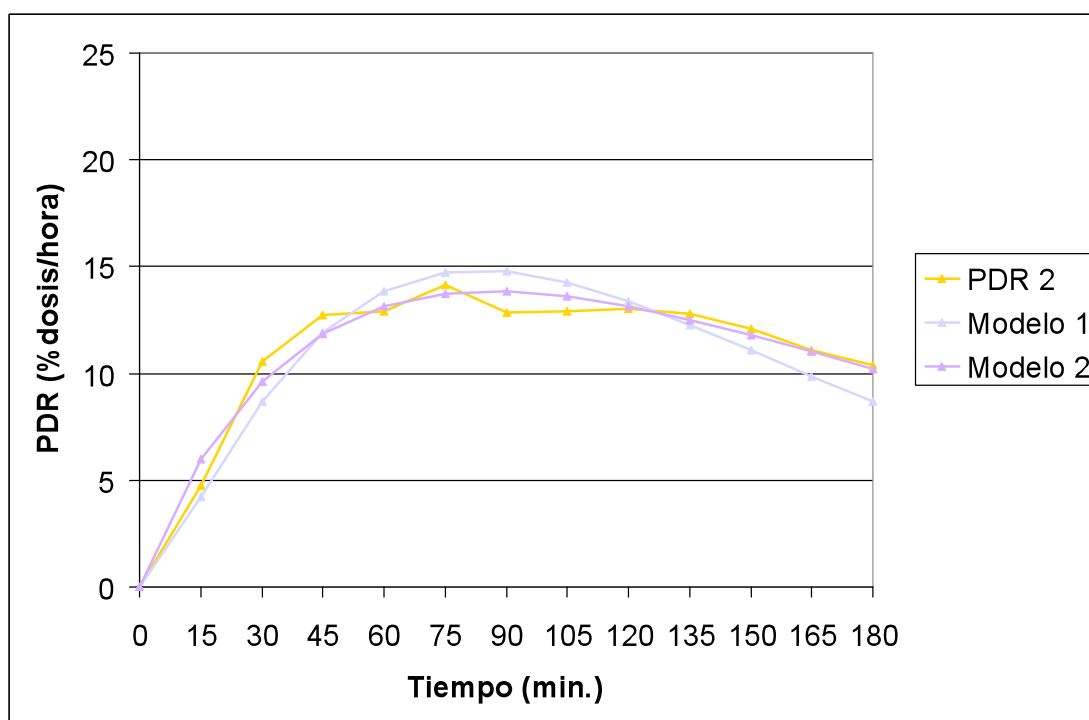
Gráfica 87: Sujeto 11, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



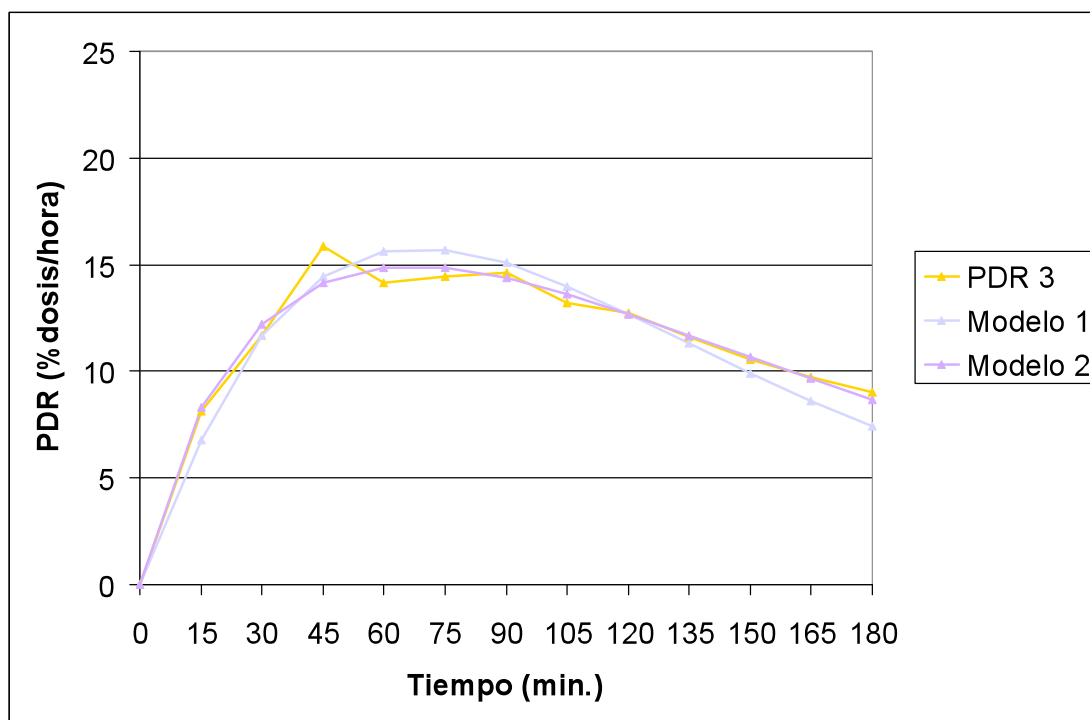
Gráfica 88: Sujeto 11, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



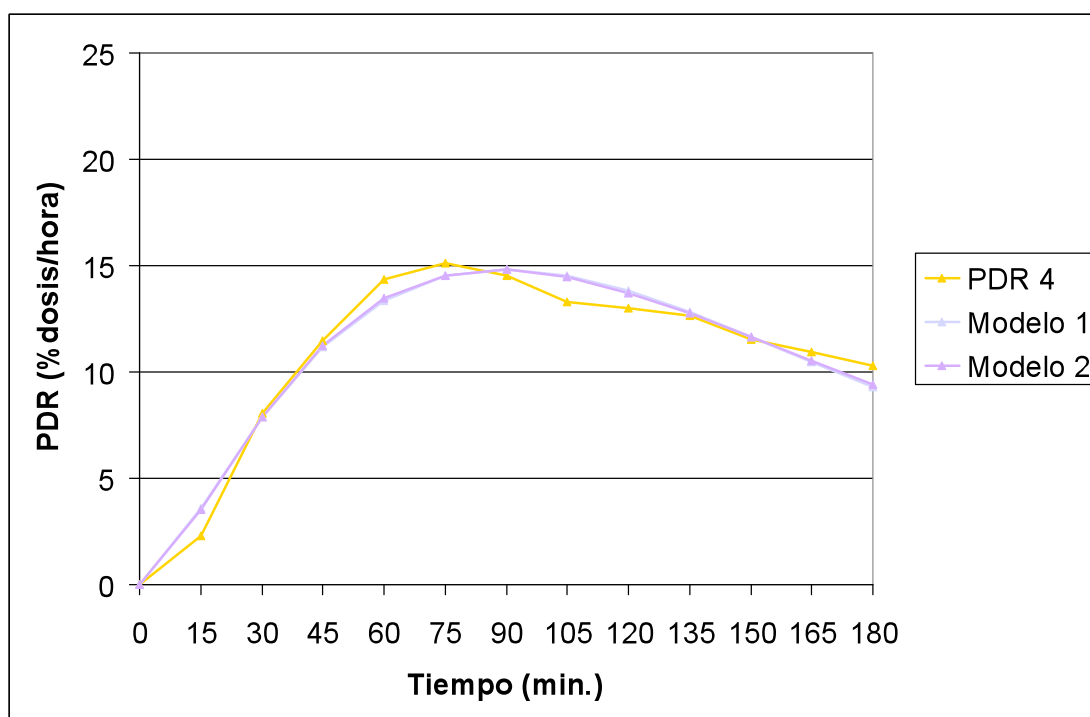
Gráfica 89: Sujeto 12, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



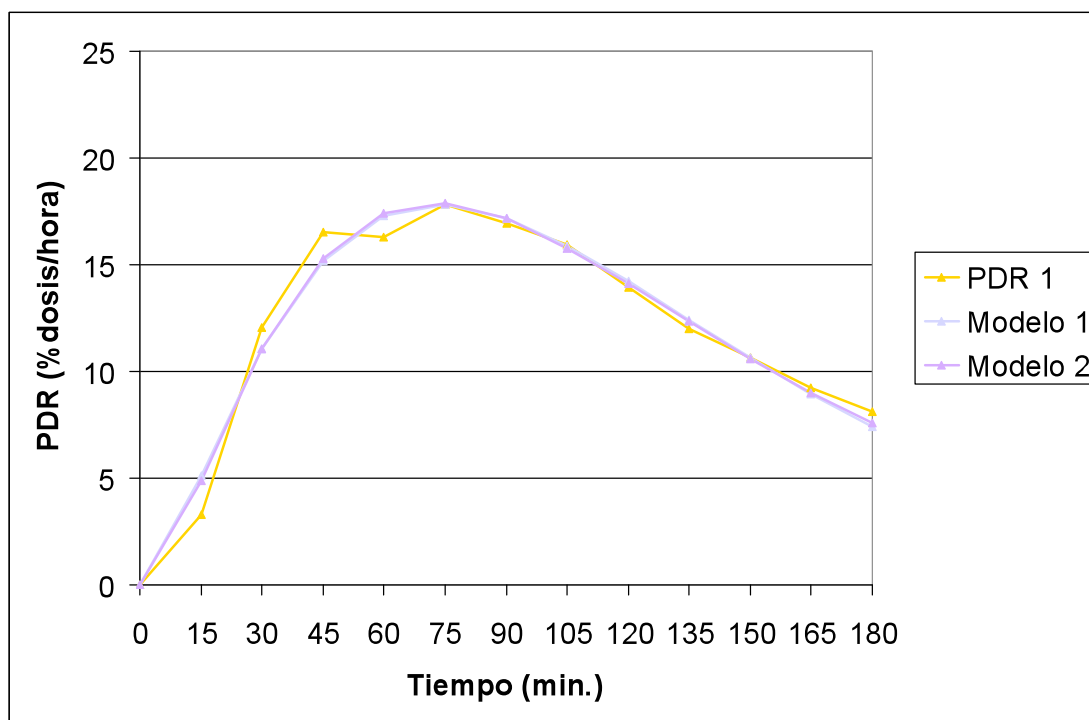
Gráfica 90: Sujeto 12, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



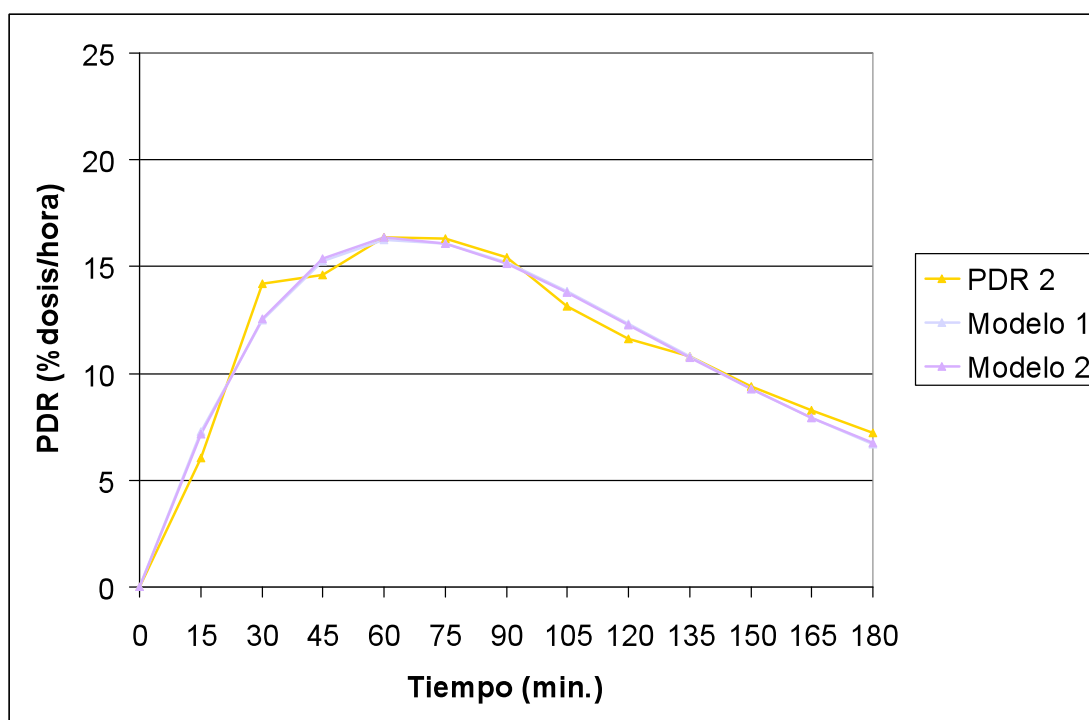
Gráfica 91: Sujeto 12, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



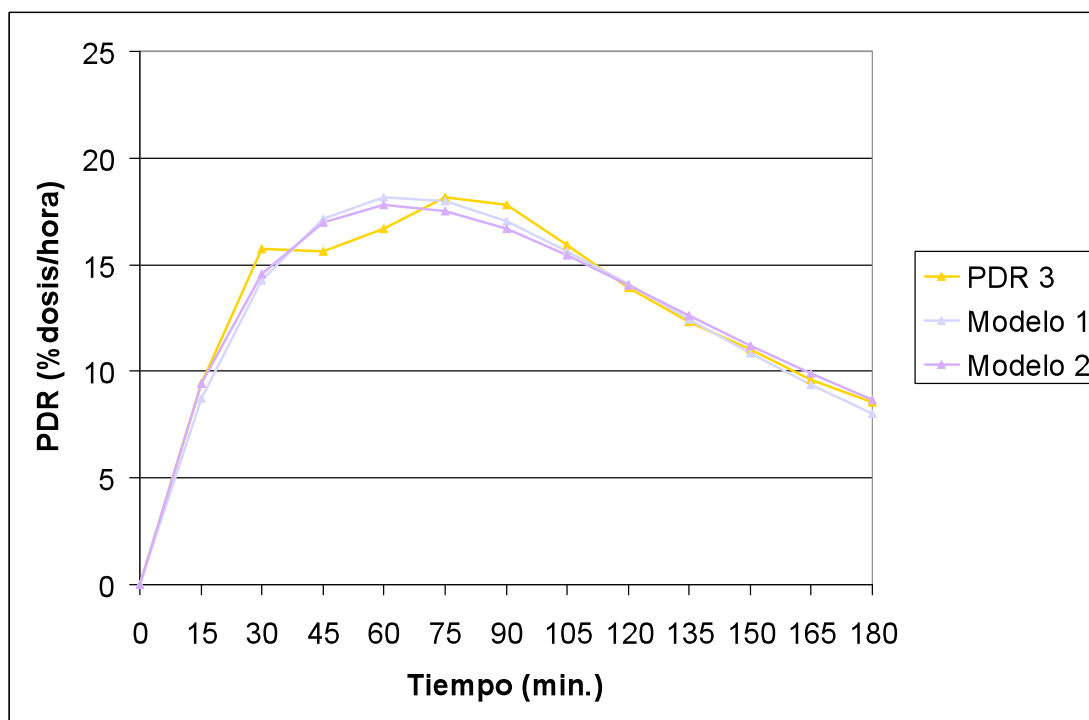
Gráfica 92: Sujeto 12, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



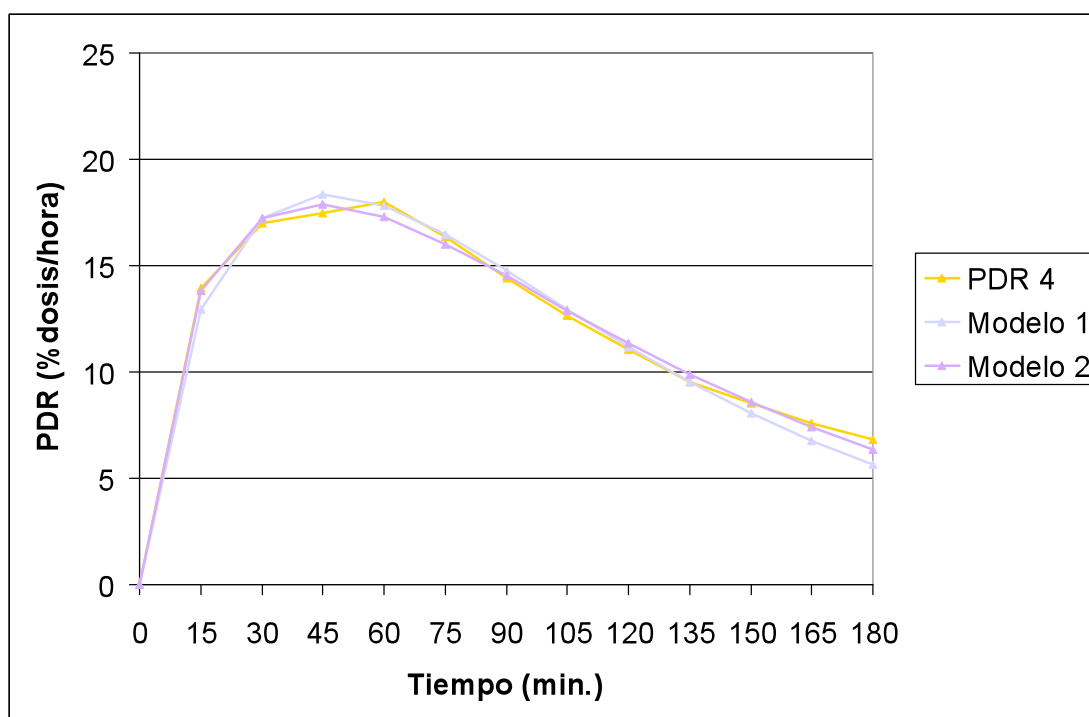
Gráfica 93: Sujeto 13, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



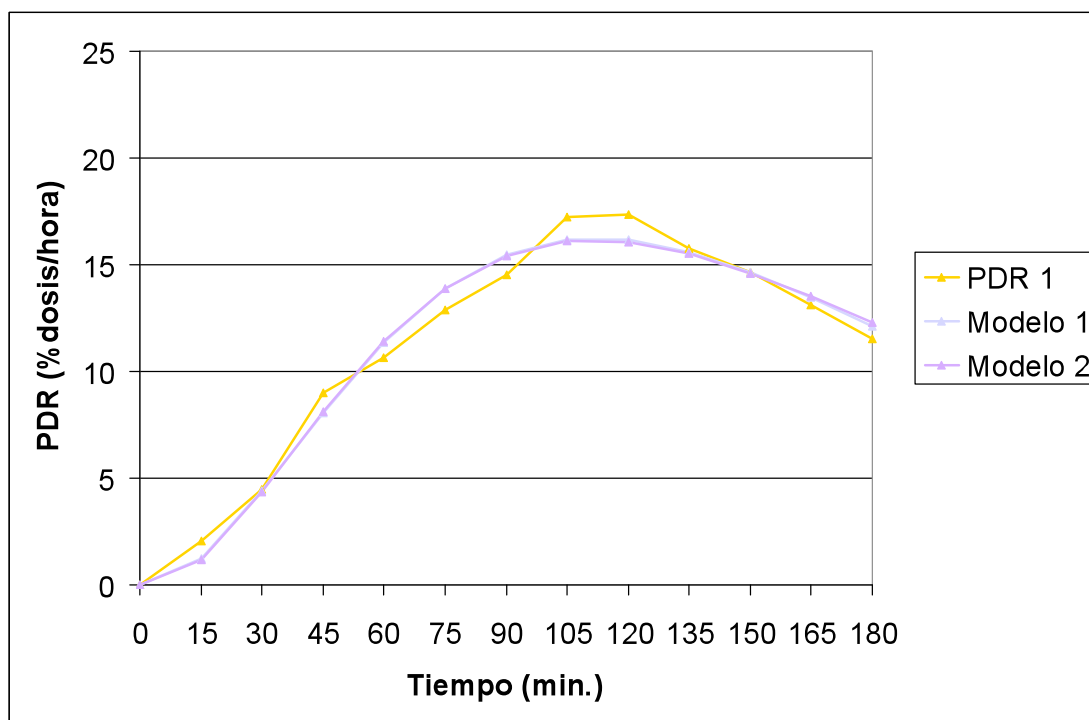
Gráfica 94: Sujeto 13, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



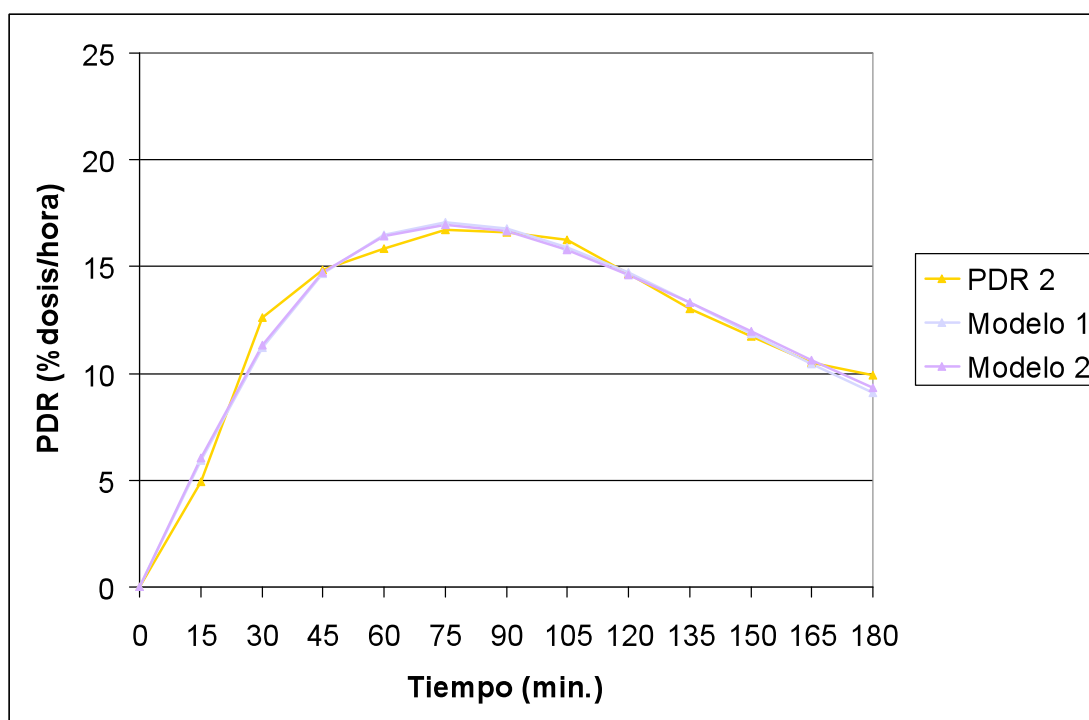
Gráfica 95: Sujeto 13, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



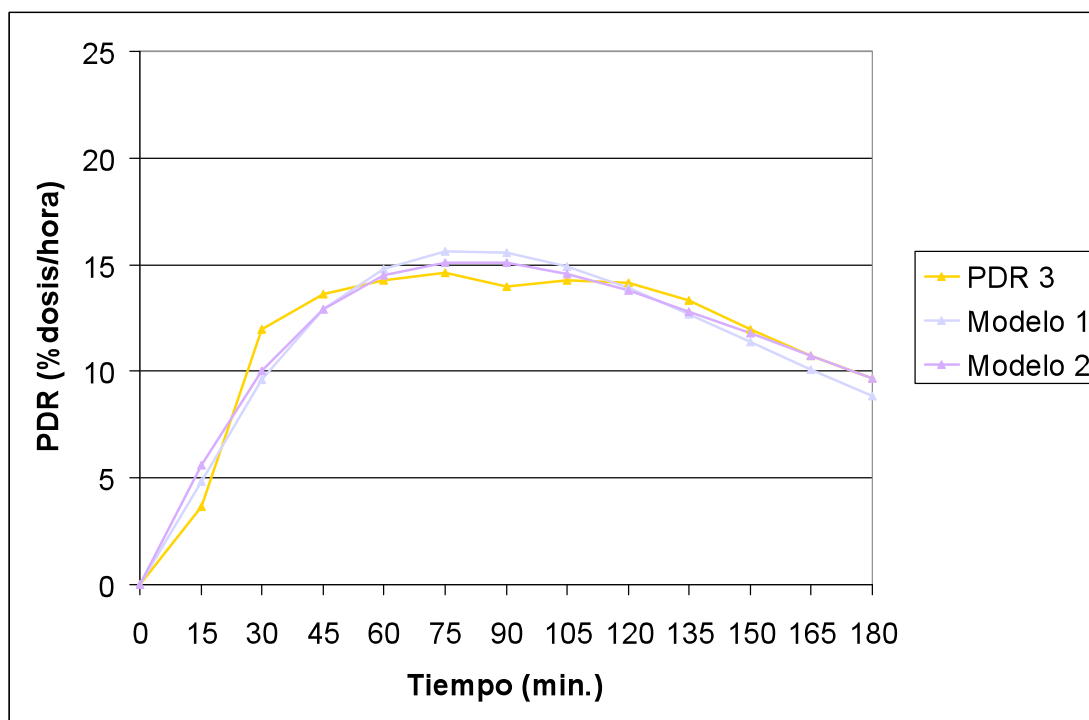
Gráfica 96: Sujeto 13, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



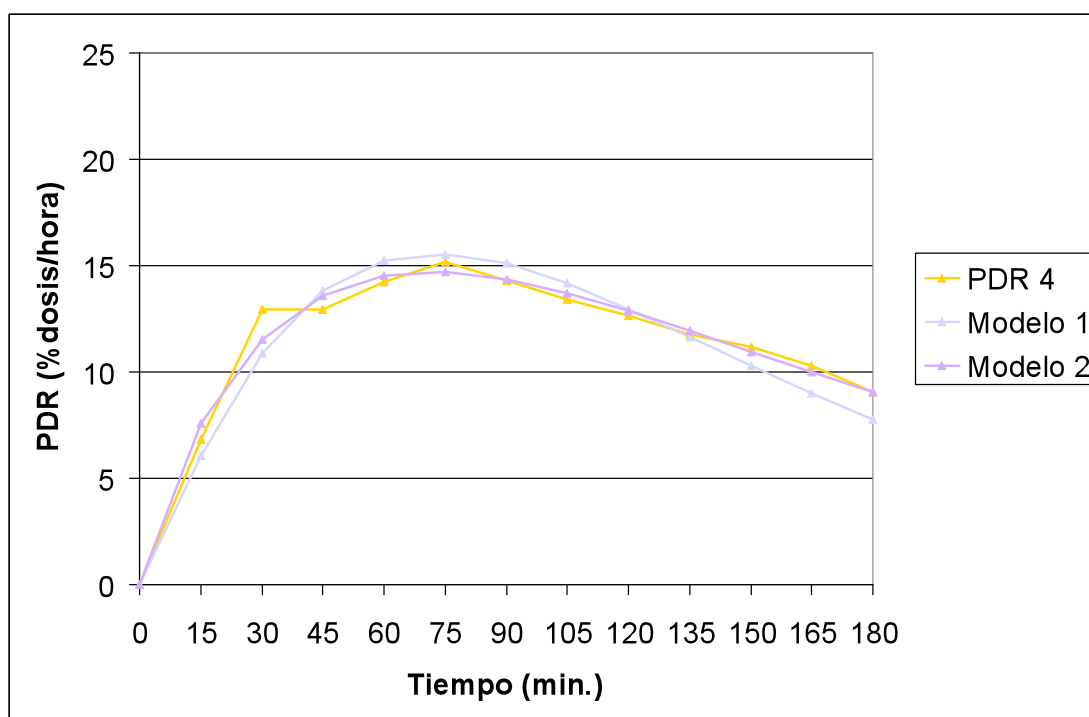
Gráfica 97: Sujeto 14, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



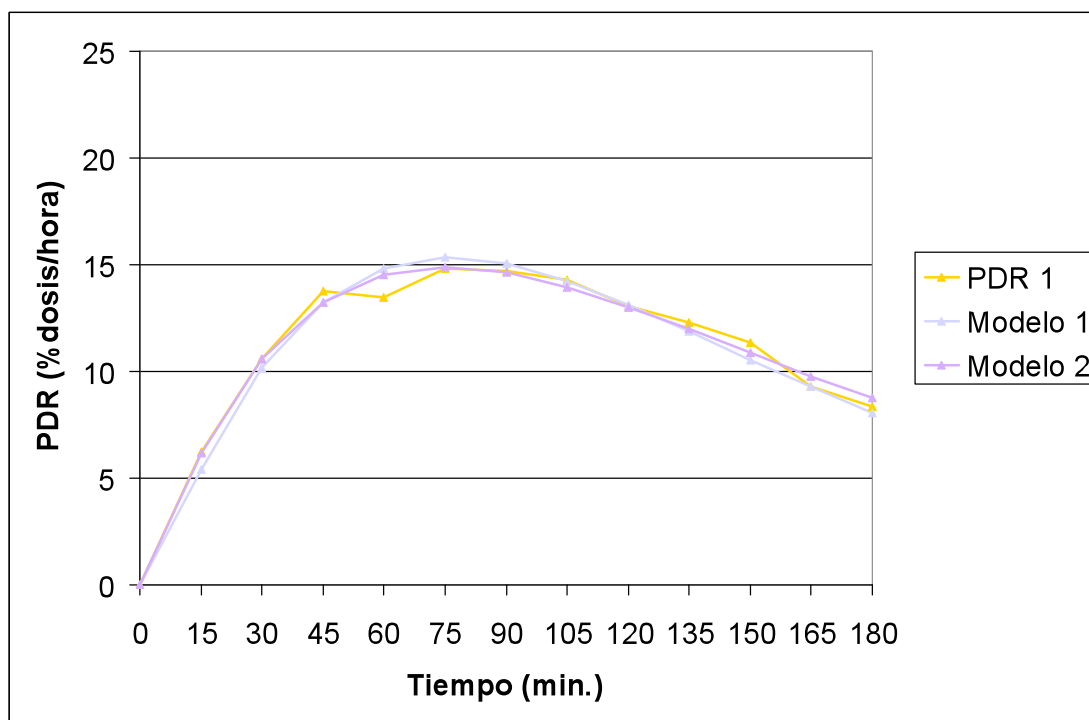
Gráfica 98: Sujeto 14, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



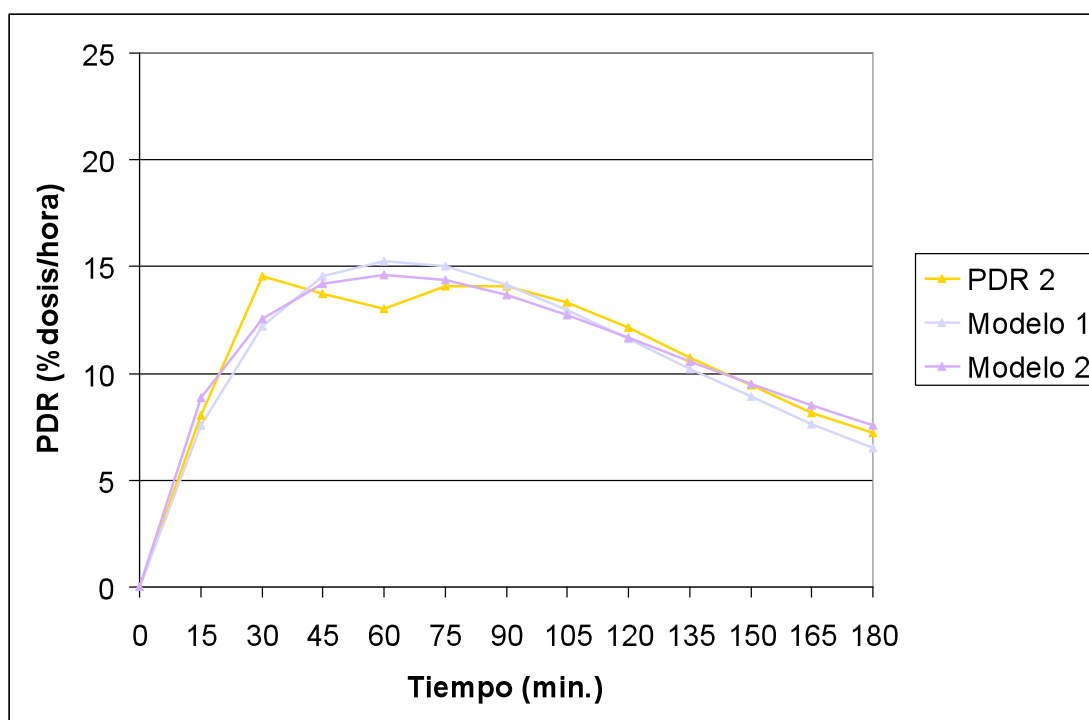
Gráfica 99: Sujeto 14, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



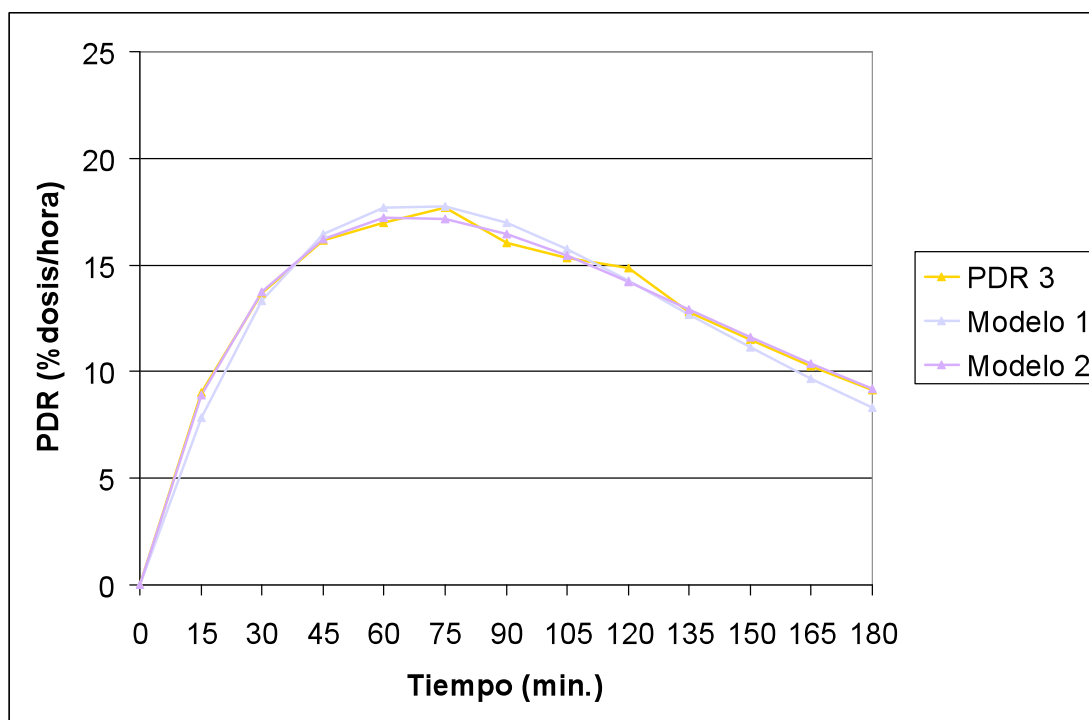
Gráfica 100: Sujeto 14, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



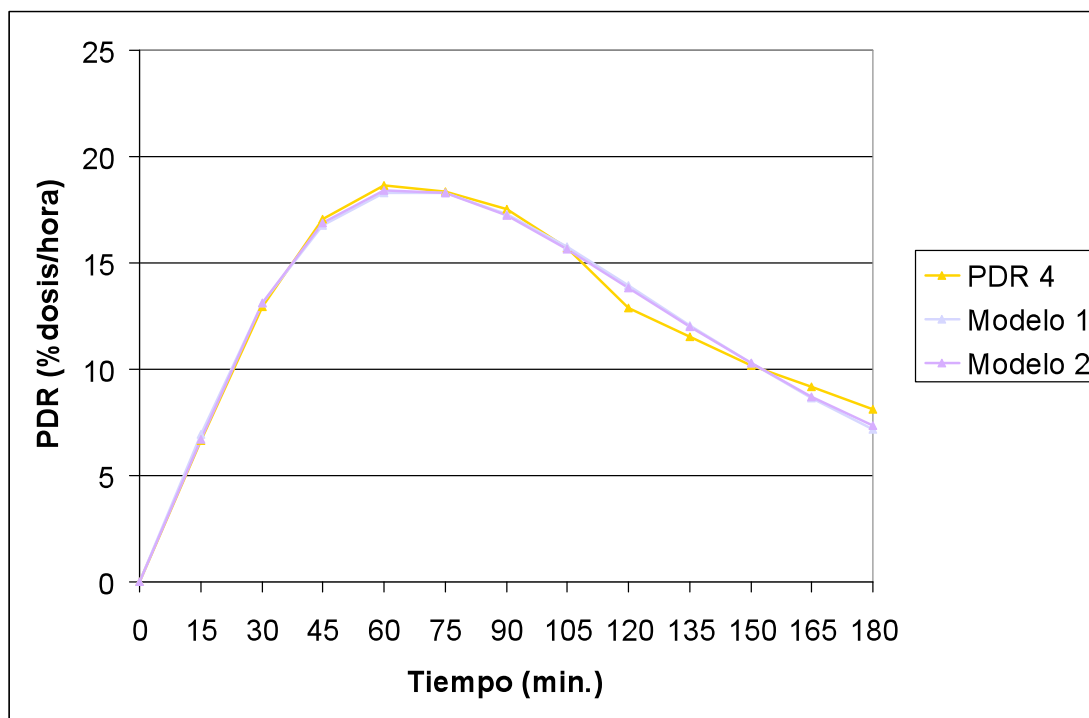
Gráfica 101: Sujeto 15, test 1. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



Gráfica 101: Sujeto 15, test 2. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



Gráfica 103: Sujeto 15, test 3. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.



Gráfica 104: Sujeto 15, test 4. Curva PDR(t) y funciones de ajuste.

9.2 Anexo 2: Resumen de datos.

Nombre: Sujeto 1				Número: 1	
Peso (Kg.):	65.6	Talla (m.):	1.73	Sexo:	Masculino
IMC (Kg/m ²):	21.9	BSA (m ²):	1.7753	Edad (años):	21
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	2	1.9449	69.72	30.47	3.78
400	2	2.7672	52.20	-28.05	3.91
600	2	1.3128	52.07	-29.12	3.80
800	2	2.0842	50.91	-32.24	4.21
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	62.42	t (1/2) =	69.72	t (1/2) =	69.72
t lag =	31.20	t lag =	30.47	t lag =	30.47
GEC =	3.78			GEC =	3.78
Error =	2.7933	Error =	1.9449	Error =	1.9449
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	43.53	t (1/2) =	52.20	t (1/2) =	52.20
t lag =	9.35	t lag =	-28.05	t lag =	-28.05
GEC =	3.91			GEC =	3.91
Error =	6.6967	Error =	2.7672	Error =	2.7672
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	49.41	t (1/2) =	52.07	t (1/2) =	52.07
t lag =	16.15	t lag =	-29.12	t lag =	-29.12
GEC =	3.80			GEC =	3.80
Error =	1.5854	Error =	1.3128	Error =	1.3128
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	48.45	t (1/2) =	50.91	t (1/2) =	50.91
t lag =	30.10	t lag =	-32.24	t lag =	-32.24
GEC =	4.21			GEC =	4.21
Error =	2.6463	Error =	2.0842	Error =	2.0842
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	0
Comida 2	0	0	0	0	0
Comida 3	0	0	0	0	0
Comida 4	0	0	0	0	0

Tabla 34: Datos del sujeto 1.

Nombre: Sujeto 2				Número: 2	
Peso (Kg.):	64	Talla (m.):	1.69	Sexo:	Masculino
IMC (Kg/m ²):	22.4	BSA (m ²):	1.7357	Edad (años):	24
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t ½ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	1	0.9786	44.85	10.87	3.86
400	2	1.9359	71.64	-31.65	3.66
600	2	2.7056	49.11	-26.83	3.86
800	2	1.3784	53.89	-27.73	4.00
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	44.85	t (1/2) =	47.27	t (1/2) =	44.85
t lag =	10.87	t lag =	10.06	t lag =	10.87
GEC =	3.86			GEC =	3.86
Error =	0.9786	Error =	1.1385	Error =	0.9786
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	53.09	t (1/2) =	71.64	t (1/2) =	71.64
t lag =	20.41	t lag =	-31.65	t lag =	-31.65
GEC =	3.66			GEC =	3.66
Error =	10.1170	Error =	1.9359	Error =	1.9359
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	38.79	t (1/2) =	49.11	t (1/2) =	49.11
t lag =	3.86	t lag =	-26.83	t lag =	-26.83
GEC =	3.86			GEC =	3.86
Error =	9.1783	Error =	2.7056	Error =	2.7056
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	39.35	t (1/2) =	53.89	t (1/2) =	53.89
t lag =	4.51	t lag =	-27.73	t lag =	-27.73
GEC =	4.00			GEC =	4.00
Error =	16.9190	Error =	1.3784	Error =	1.3784
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	0
Comida 2	0	0	1	0	0
Comida 3	0	0	1	0	0
Comida 4	0	0	1	0	0

Tabla 35: Datos del sujeto 2.

Nombre: Sujeto 3				Número: 3	
Peso (Kg.):	51	Talla (m.):	1.55	Sexo:	Femenino
IMC (Kg/m ²):	21.1	BSA (m ²):	1.4844	Edad (años):	23
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	1	2.3260	81.81	58.77	3.69
400	2	3.0832	68.96	-32.36	3.81
600	2	2.1388	59.14	-31.67	3.87
800	2	3.1778	63.58	-33.00	3.80
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	81.81	t (1/2) =	87.72	t (1/2) =	81.81
t lag =	58.77	t lag =	57.72	t lag =	58.77
GEC =	3.69	GEC =		GEC =	3.69
Error =	2.3260	Error =	2.4616	Error =	2.3260
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	60.94	t (1/2) =	68.96	t (1/2) =	68.96
t lag =	29.49	t lag =	-32.36	t lag =	-32.36
GEC =	3.81	GEC =		GEC =	3.81
Error =	4.2170	Error =	3.0832	Error =	3.0832
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	59.14	t (1/2) =	62.69	t (1/2) =	62.29
t lag =	27.40	t lag =	-31.67	t lag =	-31.67
GEC =	3.87	GEC =		GEC =	3.87
Error =	2.6624	Error =	2.1388	Error =	2.1388
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	63.58	t (1/2) =	67.23	t (1/2) =	67.23
t lag =	34.79	t lag =	-33.00	t lag =	-33.00
GEC =	3.80	GEC =		GEC =	3.80
Error =	3.2904	Error =	3.1778	Error =	3.1778
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	1	0	0	0	0
Comida 2	1	0	0	0	0
Comida 3	1	0	1	0	0
Comida 4	2	0	2	0	0

Tabla 36: Datos del sujeto 3.

Nombre: Sujeto 4				Número: 4	
Peso (Kg.):	60	Talla (m.):	1.66	Sexo:	Femenino
IMC (Kg/m ²):	21.8	BSA (m ²):	1.6646	Edad (años):	22
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	2	8.9746	55.86	25.76	4.10
400	2	3.3451	56.47	-31.27	4.07
600	2	3.4092	65.34	-31.45	3.80
800	2	2.9836	64.36	-30.39	3.72
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	53.27	t (1/2) =	55.86	t (1/2) =	55.86
t lag =	27.00	t lag =	25.76	t lag =	25.76
GEC =	4.10	GEC =		GEC =	4.10
Error =	10.0066	Error =	8.9746	Error =	8.9746
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	56.47	t (1/2) =	59.47	t (1/2) =	59.47
t lag =	26.00	t lag =	-31.27	t lag =	-31.27
GEC =	4.07	GEC =		GEC =	4.07
Error =	3.6192	Error =	3.3451	Error =	3.3451
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	56.40	t (1/2) =	65.34	t (1/2) =	65.34
t lag =	24.24	t lag =	-31.45	t lag =	-31.45
GEC =	3.80	GEC =		GEC =	3.80
Error =	5.7482	Error =	3.4092	Error =	3.4092
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	49.40	t (1/2) =	64.36	t (1/2) =	64.36
t lag =	16.15	t lag =	-30.39	t lag =	-30.39
GEC =	3.72	GEC =		GEC =	3.72
Error =	9.7607	Error =	2.9836	Error =	2.9836
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	0
Comida 2	0	0	0	0	0
Comida 3	1	0	0	0	0
Comida 4	1	0	0	0	0

Tabla 37: Datos del sujeto 4.

Nombre: Sujeto 5				Número: 5	
Peso (Kg.):	71	Talla (m.):	1.73	Sexo:	Masculino
IMC (Kg/m ²):	23.7	BSA (m ²):	1.8525	Edad (años):	22
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	1	8.5233	63.26	32.21	3.94
400	2	5.3780	67.14	-30.63	3.99
600	2	1.1779	84.34	-33.41	3.77
800	2	14.4525	46.44	-26.05	3.85
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	63.26	t (1/2) =	66.74	t (1/2) =	63.26
t lag =	32.21	t lag =	31.19	t lag =	32.21
GEC =	3.94	GEC =		GEC =	3.94
Error =	8.5233	Error =	9.7749	Error =	8.5233
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	48.72	t (1/2) =	67.14	t (1/2) =	67.14
t lag =	15.35	t lag =	-30.63	t lag =	-30.63
GEC =	3.99	GEC =		GEC =	3.99
Error =	22.5194	Error =	5.3780	Error =	5.3780
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	59.07	t (1/2) =	84.34	t (1/2) =	84.34
t lag =	27.32	t lag =	-33.41	t lag =	-33.41
GEC =	3.77	GEC =		GEC =	3.77
Error =	15.3114	Error =	1.1779	Error =	1.1779
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	36.32	t (1/2) =	46.44	t (1/2) =	46.44
t lag =	0.99	t lag =	-26.05	t lag =	-26.05
GEC =	3.85	GEC =		GEC =	3.85
Error =	21.6870	Error =	14.4525	Error =	14.4525
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	0
Comida 2	0	0	0	0	0
Comida 3	0	0	0	0	0
Comida 4	1	0	0	0	0

Tabla 38: Datos del sujeto 5.

Nombre: Sujeto 6				Número: 6	
Peso (Kg.):	68	Talla (m.):	1.70	Sexo:	Masculino
IMC (Kg/m ²):	23.5	BSA (m ²):	1.7974	Edad (años):	25
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	2	2.9333	44.22	13.80	4.02
400	2	5.9527	42.57	-27.66	4.09
600	2	1.6096	39.98	-25.68	4.00
800	2	2.1937	37.06	-25.43	3.88
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	42.50	t (1/2) =	44.22	t (1/2) =	44.22
t lag =	14.73	t lag =	13.80	t lag =	13.80
GEC =	4.02	GEC =		GEC =	4.02
Error =	3.9645	Error =	2.9333	Error =	2.9333
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	41.01	t (1/2) =	42.57	t (1/2) =	42.57
t lag =	13.26	t lag =	-27.66	t lag =	-27.66
GEC =	4.09	GEC =		GEC =	4.09
Error =	7.4624	Error =	5.9527	Error =	5.9527
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	38.49	t (1/2) =	39.98	t (1/2) =	39.98
t lag =	4.91	t lag =	-25.68	t lag =	-25.68
GEC =	4.00	GEC =		GEC =	4.00
Error =	1.9178	Error =	1.6096	Error =	1.6096
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	35.69	t (1/2) =	37.06	t (1/2) =	37.06
t lag =	6.04	t lag =	-25.43	t lag =	-25.43
GEC =	3.88	GEC =		GEC =	3.88
Error =	2.6409	Error =	2.1937	Error =	2.1937
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	1	0	0
Comida 2	0	0	1	0	0
Comida 3	0	0	1	0	0
Comida 4	0	0	1	0	0

Tabla 39: Datos del sujeto 6.

Nombre: Sujeto 7				Número: 7	
Peso (Kg.):	70	Talla (m.):	1.70	Sexo:	Femenino
IMC (Kg/m ²):	24.2	BSA (m ²):	1.8257	Edad (años):	22
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	1	0.9447	79.58	56.78	3.55
400	2	3.6093	79.05	-36.31	3.64
600	2	5.8155	87.81	-36.87	3.69
800	2	2.4395	68.81	-33.73	3.80
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	79.58	t (1/2) =	85.29	t (1/2) =	79.58
t lag =	56.78	t lag =	55.69	t lag =	56.78
GEC =	3.55	GEC =		GEC =	3.55
Error =	0.9447	Error =	1.1095	Error =	0.9447
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	79.05	t (1/2) =	85.12	t (1/2) =	85.12
t lag =	55.42	t lag =	-36.31	t lag =	-36.31
GEC =	3.64	GEC =		GEC =	3.64
Error =	4.4559	Error =	3.6093	Error =	3.6093
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	87.81	t (1/2) =	94.13	t (1/2) =	94.13
t lag =	60.72	t lag =	-36.87	t lag =	-36.87
GEC =	3.69	GEC =		GEC =	3.69
Error =	5.8155	Error =	5.8155	Error =	5.8155
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	68.81	t (1/2) =	72.68	t (1/2) =	72.68
t lag =	38.63	t lag =	-33.73	t lag =	-33.73
GEC =	3.80	GEC =		GEC =	3.80
Error =	2.7996	Error =	2.4395	Error =	2.4395
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	0
Comida 2	0	0	0	0	0
Comida 3	1	0	0	0	0
Comida 4	1	0	0	0	0

Tabla 40: Datos del sujeto 7.

Nombre: Sujeto 8				Número: 8	
Peso (Kg.):	70	Talla (m.):	1.70	Sexo:	Femenino
IMC (Kg/m ²):	24.2	BSA (m ²):	1.8257	Edad (años):	23
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	2	3.3120	79.10	35.17	3.77
400	2	0.8673	46.72	-25.93	3.88
600	2	1.2714	60.14	-28.87	3.93
800	2	5.0686	37.20	-23.43	3.90
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	65.67	t (1/2) =	79.10	t (1/2) =	79.10
t lag =	34.95	t lag =	35.17	t lag =	35.17
GEC =	3.77	GEC =		GEC =	3.77
Error =	7.2878	Error =	3.3120	Error =	3.3120
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	35.35	t (1/2) =	46.72	t (1/2) =	46.72
t lag =	-0.13	t lag =	-25.93	t lag =	-25.93
GEC =	3.88	GEC =		GEC =	3.88
Error =	10.3329	Error =	0.8673	Error =	0.8673
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	40.90	t (1/2) =	60.14	t (1/2) =	60.14
t lag =	6.30	t lag =	-28.87	t lag =	-28.87
GEC =	3.93	GEC =		GEC =	3.93
Error =	21.0661	Error =	1.2714	Error =	1.2714
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	31.64	t (1/2) =	37.20	t (1/2) =	37.20
t lag =	-4.43	t lag =	-23.43	t lag =	-23.43
GEC =	3.90	GEC =		GEC =	3.90
Error =	7.9283	Error =	5.0686	Error =	5.0686
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	0
Comida 2	0	0	0	0	0
Comida 3	0	0	0	0	0
Comida 4	0	0	0	0	0

Tabla 41: Datos del sujeto 8.

Nombre: Sujeto 9				Número: 9	
Peso (Kg.):	79	Talla (m.):	1.76	Sexo:	Masculino
IMC (Kg/m ²):	25.5	BSA (m ²):	1.9754	Edad (años):	22
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t ½ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	2	1.1201	75.73	35.64	3.68
400	2	7.0450	89.71	-34.42	3.61
600	2	8.9192	76.96	-31.99	3.83
800	2	7.4865	52.02	-29.38	3.85
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	66.57	t (1/2) =	75.73	t (1/2) =	75.73
t lag =	36.00	t lag =	35.64	t lag =	35.64
GEC =	3.68	GEC =		GEC =	3.68
Error =	2.2809	Error =	1.1201	Error =	1.1201
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	65.02	t (1/2) =	89.71	t (1/2) =	89.71
t lag =	34.20	t lag =	-34.42	t lag =	-34.42
GEC =	3.61	GEC =		GEC =	3.61
Error =	16.2564	Error =	7.0450	Error =	7.0450
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	51.60	t (1/2) =	76.96	t (1/2) =	76.96
t lag =	18.69	t lag =	-31.99	t lag =	-31.99
GEC =	3.83	GEC =		GEC =	3.83
Error =	27.5924	Error =	8.9192	Error =	8.9192
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	50.06	t (1/2) =	52.02	t (1/2) =	52.02
t lag =	17.77	t lag =	-29.38	t lag =	-29.38
GEC =	3.85	GEC =		GEC =	3.85
Error =	8.6212	Error =	7.4865	Error =	7.4865
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	0
Comida 2	0	0	0	0	0
Comida 3	0	0	0	0	0
Comida 4	0	0	0	0	0

Tabla 42: Datos del sujeto 9:

Nombre: Sujeto 10				Número: 10	
Peso (Kg.):	77.8	Talla (m.):	1.73	Sexo:	Masculino
IMC (Kg/m ²):	26.0	BSA (m ²):	1.9459	Edad (años):	21
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	2	1.8173	56.84	29.83	4.05
400	2	4.9782	59.57	-31.59	3.92
600	2	4.3663	62.55	-31.46	3.97
800	2	1.6609	46.83	-27.37	3.92
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	54.04	t (1/2) =	56.84	t (1/2) =	56.84
t lag =	31.21	t lag =	29.83	t lag =	29.83
GEC =	4.05	GEC =		GEC =	4.05
Error =	2.4680	Error =	1.8173	Error =	1.8173
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	56.97	t (1/2) =	59.57	t (1/2) =	59.57
t lag =	27.86	t lag =	-31.59	t lag =	-31.59
GEC =	3.92	GEC =		GEC =	3.92
Error =	6.2345	Error =	4.9782	Error =	4.9782
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	57.92	t (1/2) =	62.55	t (1/2) =	62.55
t lag =	25.99	t lag =	-31.46	t lag =	-31.46
GEC =	3.97	GEC =		GEC =	3.97
Error =	5.2037	Error =	4.3663	Error =	4.3663
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	43.34	t (1/2) =	46.83	t (1/2) =	46.83
t lag =	9.13	t lag =	-27.37	t lag =	-27.37
GEC =	3.92	GEC =		GEC =	3.92
Error =	2.5617	Error =	1.6609	Error =	1.6609
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	1	0	0	0	0
Comida 2	1	0	0	0	0
Comida 3	1	0	0	0	0
Comida 4	2	0	0	0	0

Tabla 43: Datos del sujeto 10.

Nombre: Sujeto 11				Número: 11	
Peso (Kg.):	68.2	Talla (m.):	1.60	Sexo:	Femenino
IMC (Kg/m ²):	26.6	BSA (m ²):	1.7575	Edad (años):	25
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t ½ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	1	5.5141	50.99	27.38	4.21
400	2	1.7390	66.96	-32.40	3.69
600	2	7.4611	94.25	-34.57	3.83
800	2	1.2029	68.98	-30.49	3.41
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	50.99	t (1/2) =	53.74	t (1/2) =	50.99
t lag =	27.38	t lag =	26.07	t lag =	27.38
GEC =	4.21	GEC =		GEC =	4.21
Error =	5.5141	Error =	5.6358	Error =	5.5141
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	62.01	t (1/2) =	66.96	t (1/2) =	66.96
t lag =	30.72	t lag =	-32.40	t lag =	-32.40
GEC =	3.69	GEC =		GEC =	3.69
Error =	1.9852	Error =	1.7390	Error =	1.7390
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	63.11	t (1/2) =	94.25	t (1/2) =	94.25
t lag =	31.99	t lag =	-34.57	t lag =	-34.57
GEC =	3.83	GEC =		GEC =	3.83
Error =	27.6166	Error =	7.4611	Error =	7.4611
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	45.02	t (1/2) =	68.88	t (1/2) =	68.88
t lag =	11.07	t lag =	-30.49	t lag =	-30.49
GEC =	3.41	GEC =		GEC =	3.41
Error =	9.7755	Error =	1.2029	Error =	1.2029
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	1	1	0	0	0
Comida 2	1	1	0	0	0
Comida 3	2	1	0	0	0
Comida 4	2	2	1	0	0

Tabla 44: Datos del sujeto 11.

Nombre: Sujeto 12				Número: 12	
Peso (Kg.):	73	Talla (m.):	1.68	Sexo:	Femenino
IMC (Kg/m ²):	25.9	BSA (m ²):	1.8586	Edad (años):	25
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	2	7.2865	120.52	65.48	3.17
400	2	5.1356	94.51	-34.81	3.63
600	2	4.4011	68.94	-31.28	3.75
800	2	5.8781	74.56	-34.01	3.59
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	84.11	t (1/2) =	120.52	t (1/2) =	120.52
t lag =	56.24	t lag =	65.48	t lag =	65.48
GEC =	3.17	GEC =		GEC =	3.17
Error =	12.3848	Error =	7.2865	Error =	7.2865
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	65.46	t (1/2) =	94.51	t (1/2) =	94.51
t lag =	34.71	t lag =	-34.81	t lag =	-34.81
GEC =	3.63	GEC =		GEC =	3.63
Error =	17.1637	Error =	5.1356	Error =	5.1356
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	52.29	t (1/2) =	68.94	t (1/2) =	68.94
t lag =	19.49	t lag =	-31.28	t lag =	-31.28
GEC =	3.75	GEC =		GEC =	3.75
Error =	12.6510	Error =	4.4011	Error =	4.4011
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	70.26	t (1/2) =	74.56	t (1/2) =	74.56
t lag =	40.25	t lag =	-34.01	t lag =	-34.01
GEC =	3.59	GEC =		GEC =	3.59
Error =	6.8122	Error =	5.8781	Error =	5.8781
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	0
Comida 2	0	0	0	0	0
Comida 3	0	0	0	0	0
Comida 4	1	0	0	0	0

Tabla 45: Datos del sujeto 12.

Nombre: Sujeto 13				Número: 13	
Peso (Kg.):	99	Talla (m.):	1.80	Sexo:	Masculino
IMC (Kg/m ²):	30.6	BSA (m ²):	2.2502	Edad (años):	22
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	2	6.9308	50.86	23.11	4.14
400	2	5.8190	47.76	-28.56	3.88
600	2	6.7441	55.75	-29.33	3.90
800	2	1.4683	38.94	-24.06	3.88
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	48.62	t (1/2) =	50.86	t (1/2) =	50.86
t lag =	24.39	t lag =	23.11	t lag =	23.11
GEC =	4.14	GEC =		GEC =	4.14
Error =	8.1334	Error =	6.9308	Error =	6.9308
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	45.84	t (1/2) =	47.76	t (1/2) =	47.76
t lag =	15.36	t lag =	-28.56	t lag =	-28.56
GEC =	3.88	GEC =		GEC =	3.88
Error =	6.4485	Error =	5.8190	Error =	5.8190
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	48.69	t (1/2) =	55.75	t (1/2) =	55.75
t lag =	15.32	t lag =	-29.33	t lag =	-29.33
GEC =	3.90	GEC =		GEC =	3.90
Error =	8.4398	Error =	6.7441	Error =	6.7441
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	33.07	t (1/2) =	38.94	t (1/2) =	38.94
t lag =	-2.78	t lag =	-24.06	t lag =	-24.06
GEC =	3.88	GEC =		GEC =	3.88
Error =	4.4055	Error =	1.4683	Error =	1.4683
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	0
Comida 2	0	0	0	0	0
Comida 3	1	0	0	0	0
Comida 4	1	0	0	0	0

Tabla 46: Datos del sujeto 13.

Nombre: Sujeto 14				Número: 14	
Peso (Kg.):	96	Talla (m.):	1.83	Sexo:	Masculino
IMC (Kg/m ²):	28.7	BSA (m ²):	2.2278	Edad (años):	22
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t ½ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	1	6.8283	84.42	63.19	3.62
400	2	3.8651	64.00	-31.80	3.80
600	2	10.1214	75.63	-33.16	3.70
800	2	3.7654	73.90	-32.15	3.73
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	84.42	t (1/2) =	91.46	t (1/2) =	84.42
t lag =	63.19	t lag =	62.43	t lag =	63.19
GEC =	3.62	GEC =		GEC =	3.62
Error =	6.8283	Error =	7.8024	Error =	6.8283
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	59.41	t (1/2) =	64.00	t (1/2) =	64.00
t lag =	27.72	t lag =	-31.80	t lag =	-31.80
GEC =	3.80	GEC =		GEC =	3.80
Error =	4.3738	Error =	3.8651	Error =	3.8651
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	63.16	t (1/2) =	75.63	t (1/2) =	75.63
t lag =	32.05	t lag =	-33.16	t lag =	-33.16
GEC =	3.70	GEC =		GEC =	3.70
Error =	13.6267	Error =	10.1214	Error =	10.1214
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	55.62	t (1/2) =	73.90	t (1/2) =	73.90
t lag =	23.34	t lag =	-32.15	t lag =	-32.15
GEC =	3.73	GEC =		GEC =	3.73
Error =	12.2700	Error =	3.7654	Error =	3.7654
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	0
Comida 2	1	0	0	0	0
Comida 3	1	0	0	0	0
Comida 4	2	0	0	0	0

Tabla 47: Datos del sujeto 14.

Nombre: Sujeto 15				Número: 15	
Peso (Kg.):	95	Talla (m.):	1.84	Sexo:	Femenino
IMC (Kg/m ²):	28.1	BSA (m ²):	2.2201	Edad (años):	21
Parámetros					
Volumen (ml.)	Modelo	Error	t $\frac{1}{2}$ (min.)	t lag (min.)	GEC (min.)
200	2	2.3308	68.80	26.10	3.70
400	2	8.5724	59.70	-29.59	3.73
600	2	1.0095	61.65	-30.41	3.87
800	2	2.1961	46.94	-29.06	4.12
Parámetros Comida 1			Parámetros Comida 1		
Cálculo Modelo 1-PDR 1		Cálculo Modelo 2-PDR 1		Variables	
t (1/2) =	58.74	t (1/2) =	68.80	t (1/2) =	68.80
t lag =	26.95	t lag =	26.10	t lag =	26.10
GEC =	3.70	GEC =		GEC =	3.70
Error =	4.1930	Error =	2.3308	Error =	2.3308
Parámetros Comida 2			Parámetros Comida 2		
Cálculo Modelo 1-PDR 2		Cálculo Modelo 2-PDR 2		Variables	
t (1/2) =	47.34	t (1/2) =	59.70	t (1/2) =	59.70
t lag =	13.76	t lag =	-29.59	t lag =	-29.59
GEC =	3.73	GEC =		GEC =	3.73
Error =	13.9889	Error =	8.5724	Error =	8.5724
Parámetros Comida 3			Parámetros Comida 3		
Cálculo Modelo 1-PDR 3		Cálculo Modelo 2-PDR 3		Variables	
t (1/2) =	51.66	t (1/2) =	61.65	t (1/2) =	61.65
t lag =	18.76	t lag =	-30.41	t lag =	-30.41
GEC =	3.87	GEC =		GEC =	3.87
Error =	4.8229	Error =	1.0095	Error =	1.0095
Parámetros Comida 4			Parámetros Comida 4		
Cálculo Modelo 1-PDR 4		Cálculo Modelo 2-PDR 4		Variables	
t (1/2) =	44.93	t (1/2) =	46.94	t (1/2) =	46.94
t lag =	18.11	t lag =	-29.06	t lag =	-29.06
GEC =	4.12	GEC =		GEC =	4.12
Error =	2.9247	Error =	2.1961	Error =	2.1961
Cuestionario de síntomas					
	Plenitud Postprandial	Distensión en Abdomen Superior	Saciedad Precoz	Dolor/Molestias en Abdomen Superior	Nauseas
Comida 1	0	0	0	0	1
Comida 2	0	0	0	0	0
Comida 3	0	0	1	0	1
Comida 4	2	0	2	0	1

Tabla 48: Datos del sujeto 15.

